

**Contribution à l'étude des délais
de négativation des tuberculeux traités
par rifampicine.
Incidences socio-économiques**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 4 DECEMBRE 1973

PAR

Alain THERY

Président du Jury : Mr le Professeur LEVI VALENSI
Juges : Mme le Professeur ORFILA
: Mr le Professeur BAILLET
: Mr le Professeur DURON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545910_0018

**Contribution à l'étude des délais
de négativation des tuberculeux traités
par rifampicine.
Incidences socio-économiques**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 4 DECEMBRE 1973

PAR

Alain THERY

Président du Jury : Mr le Professeur LEVI VALENSI
Juges : Mme le Professeur ORFILA
: Mr le Professeur BAILLET
: Mr le Professeur DURON

Contribution à l'étude des délais
de négation des tuberculeux traités
par rifampicine
Incidence socio-économiques

THÈSE

PRÉSENTÉE EN VUE D'OBTENIR LE DEGRÉ DE
MAÎTRISE EN MÉDECINE

PAR

YVES THÉRY



Thèse présentée en vue d'obtenir le grade de
maîtrise en médecine
par YVES THÉRY
Département de médecine

A MA MERE,

A MON PERE,

En témoignage de ma profonde affection

A MA SOEUR

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur LEVI VALENSI

Professeur sans Chaire de Pneumophtisiologie

Médecin des Hôpitaux, Maître de Conférence

Chef de Service

Croix de la Valeur Militaire

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse

Vous nous avez toujours reçu avec bienveillance
pour nous guider de vos conseils tout au long de sa réalisation.

Vous nous avez fait le grand honneur d'en accepter
la présidence.

Nous vous en remercions et nous vous exprimons
notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

Mademoiselle le Professeur ORFILA

Professeur titulaire de Bactériologie

Officier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement
à la faculté.

C'est un très grand honneur que vous nous faites en
acceptant d'être notre juge.

Nous vous en remercions et nous vous exprimons notre
profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur BAILLET,

Maître de Conférence

Agrégé de Médecine Expérimentale et Comparée

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez
porté à notre travail en acceptant de le juger.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'ex-
pression de notre reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur DURON

Maître de Conférence

Agrégé de Physiologie

Biologiste des Hôpitaux

Vous avez bien voulu faire partie de notre jury de
thèse.

Nous vous en remercions et nous vous exprimons
ici l'expression de nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur GIROULLE

Médecin Chef de Service du Centre Départemental
de Pneumophtisiologie de CHAUNY

Nous avons toujours trouvé un accueil bienveillant
dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. DEVAUCHEL

Docteur Es Sciences

Vous nous avez aidé dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.

INTRODUCTION

Le traitement médicamenteux de la tuberculose connaît actuellement une évolution majeure. Constitué par l'association classique P. A. S. , Streptomycine, Rimifon, complétée parfois par un autre antibiotique de valeur moindre, ce traitement a permis depuis une quinzaine d'années et permet encore la guérison de nombreux malades.

Cette thérapeutique présente des inconvénients indéniables. Longue et astreignante, elle entraîne une éviction sociale prolongée avec ses conséquences ; dissociation de la vie familiale, suppression de toute activité professionnelle, difficulté de réinsertion sociale.

Les recherches actuelles ont permis de pallier en partie à ces inconvénients grâce à de nouveaux médicaments et en particulier la Rifampicine. Celle-ci paraît aujourd'hui modifier les schémas thérapeutiques classiques, entraîner une guérison plus rapide et plus sûre de la tuberculose pulmonaire.

Nous nous proposons de rapporter dans ce travail l'expérience de deux services hospitaliers en faisant une étude comparative des délais de négativation obtenus chez deux groupes de malades traités les uns par Rifampicine, les autres sans Rifampicine, et en recherchant les répercussions socio-économiques du traitement de nos tuberculeux par ce produit.

Nous envisagerons après :

I) UN RAPPEL THEORIQUE

- sur la Rifampicine
- sur les délais de négativation observés en clinique par les principaux auteurs.

II) LES METHODES ET TECHNIQUES D'ETUDE

où nous traiterons

- du choix des dossiers
- de la présentation des malades
- des techniques d'étude et de surveillance
- de la méthode statistique utilisée

III) LES RESULTATS que nous étudierons

- sur le plan bactériologique
- sur le plan socio-économique

IV) LA DISCUSSION

V) L'APPENDICE où figurent les principales caractéristiques de nos malades.

VI) LA CONCLUSION

I - RAPPEL THEORIQUE

1°) SUR LA RIFAMPICINE

- historique
- mécanisme d'action
- métabolisme
- taux plasmatiques
- toxicité hépatique
- activité anti tuberculeuse
- place de la Rifampicine parmi les médicaments anti tuberculeuses actuelles
- résistance

2°) SUR LES DELAIS DE NEGATIVATION observés en clinique

C'est en 1957, à partir d'un échantillon de terre provenant de SAINT-RAPHAEL, que fut isolé le *Streptomyces Mediterranei*, dont les produits du métabolisme furent à l'origine de la RIFAMPICINE.

De ces produits de fermentation, SENSI et ses collaborateurs, isolèrent, en 1959, la Rifamycine B, antibiotique polyvalent mais instable.

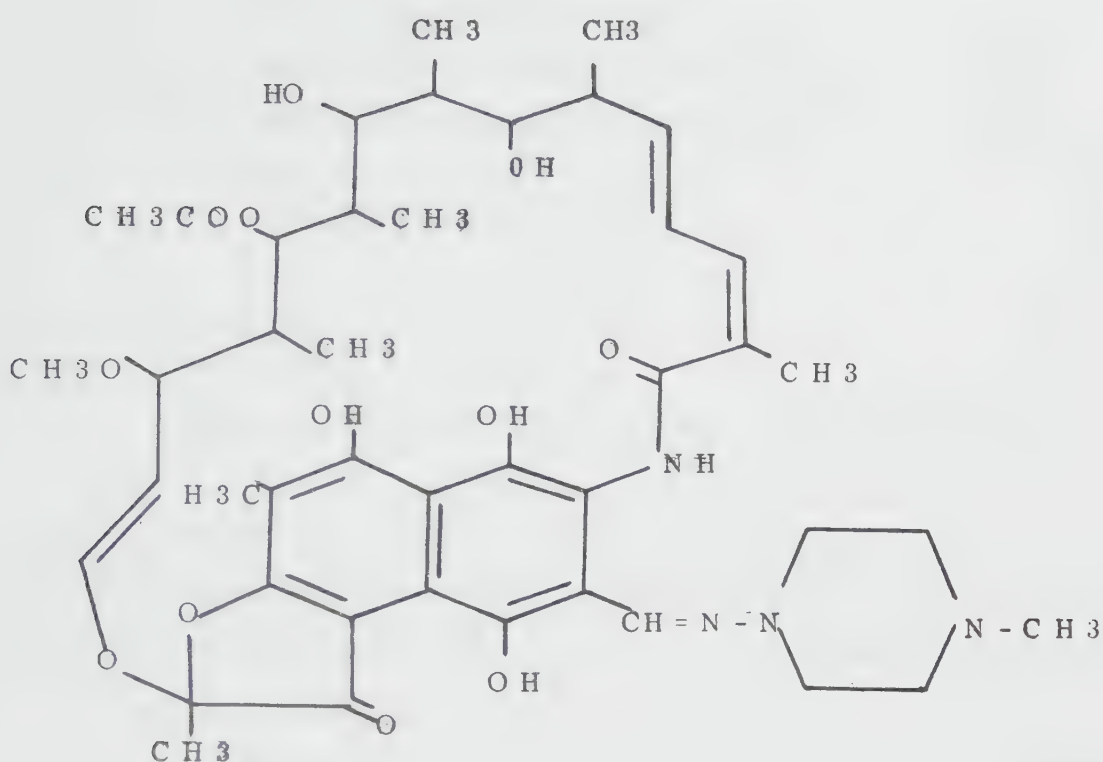
La même équipe, en 1961, par hydrolyse et réduction, transforma la Rifamycine B en Rifamycine S. V., plus stable et plus active.

Son spectre *in vitro* intéressait tous les germes Gram-positif et le bacille tuberculeux. *In vivo*, son activité s'avéra décevante en raison de la médiocrité des taux sériques obtenus, ne dépassant guère 2 mcg par millilitre deux heures après une injection de 10 mg/kg. Cette particularité est le fait de l'élimination rapide de la drogue et de sa mauvaise réabsorption intestinale.

De plus, elle n'était pas administrable par voie orale.

La mise au point, en 1965, par MAGGI, FURESZ, PALLANZA et ARIOLI, (98) d'un nouveau dérivé : la RIFAMYCINE AMP ou RIFAMPICINE, dont la propriété d'être réabsorbée par l'intestin, déterminant un cycle entero-hépatique, permit d'obtenir un taux sérique plus satisfaisant, et une activité anti-tuberculeuse assez exceptionnelle.

La RIFAMPICINE, dont la structure est ici reproduite, est l'hydrazone 3 (4 méthyl pipérazinyl-imino-méthyl) de la rifamycine S. V., à formule chimique complexe.



Cette structure chimique est totalement originale par rapport à celle des principaux antibiotiques connus, bien qu'elle partage des fonctions et des groupements chimiques avec d'autres substances douées de propriétés antibiotiques.

Elle a en commun avec la griséofulvine un cycle furanique mais elle s'en différencie par toutes les autres caractéristiques tant structurales que biogénétiques. Elle n'a rien en commun avec les antibiotiques de structure stéroïde comme la céphalosporine N et l'acide fusidique. Pareillement elle n'a rien de commun avec les antibiotiques à structure glutarimidique, ou de nature aminoglycosidique (Streptomycine), ainsi qu'avec les pénicillines, la céphalosporine G et les tétracyclines.

Elle est classée avec les rifamycines, dans la catégorie des antibiotiques à nature aromatique contenant de l'azote, classe extrêmement hétérogène comprenant des molécules très différentes, comme le chloramphénicol et la novobiocine.

MECANISME D'ACTION

Celui-ci a été mis en évidence en 1967 par HARTMAN et Coll.

La RIFAMPICINE inhibe l'enzyme qui catalyse le R. N. A. bactérien, c'est-à-dire la R. N A-polymérase. Cette action s'exerce sur la R N A-polymérase bactérienne mais non sur la R N A-polymérase des cellules des mammifères.

Les Rifamycines agissent en formant un complexe avec la R N A-polymérase et en rendant cet enzyme impuissant à déclencher la synthèse de nouvelles chaînes de R N A.

C'est actuellement le seul antibiotique connu comme pouvant interférer avec la R N A-polymérase, c'est-à-dire avec l'enzyme qui lit le message codifié dans le chromosome et le transcrit de façon à ce que l'information puisse parvenir à l'endroit où a lieu la synthèse protéique, le ribosome.

METABOLISME

Des études utilisant la chromatographie sur couche mince, ont montré que la RIFAMPICINE administrée per os, se retrouve à l'état désacétylé dans la bile et dans les urines du rat et de l'homme. Dans la bile humaine, la D. A Rifampicine augmente graduellement après l'administration du médicament. A partir de la 5-6^{ème} heure, elle y est présente presque à 100 % sous forme désacétylée. Dans les urines la désacétylation n'est jamais complète et ne représente que 30 à 60 % de la Rifampicine totale.

La RIFAMPICINE éliminée par la bile est réabsorbée et envoyée dans la circulation générale uniquement au cours des premières heures qui suivent l'administration, jusqu'à désacétylation complète.

Ce processus de désacétylation serait pour FURESZ un processus de détoxication, mais fait important, il ne diminue en rien la valeur thérapeutique de la RIFAMPICINE puisque la D.A. -RIFAMPICINE reste active sur les germes Gram-positif et Gram-négatif ainsi que sur le bacille de KOCH.

Ce cycle entéro-hépatique qui n'existe pas pour la Rifamycine S. V. permet de comprendre que l'activité thérapeutique sur le cobaye inoculé de B. K. exige plus de 180 mg/kg de Rifamycine S. V. , tandis que le dosage de 40 mg/kg est plus que suffisant dans le cas de la Rifampicine. Chez l'homme, 10 mg/kg de RIFAMPICINE par voie orale sont plus actifs que 40 mg/kg de Rifamycine en perfusion intra-veineuse.

En effet, ces substances sont éliminées toutes les deux par le foie à la même vitesse, mais la Rifamycine S. V. , qui n'est presque pas absorbable par la muqueuse gastro-entérique, une fois éliminée est perdue irrémédiablement.

Au contraire, une fraction considérable de la Rifampicine éliminée dans la bile est réabsorbée et peut engendrer un cycle entéro-hépatique qui prolonge le séjour dans l'organisme.

Cependant ces différences n'expliquent que partiellement l'activité plus élevée in vivo de la Rifampicine et ne justifient pas assez l'activité thérapeutique des taux plasmatiques peu élevés de 5 à 10 ug/ml.

Les deux médicaments sont fixés à peu près dans le même rapport par les protéines plasmatiques, CURCI, NINNI et SCOLLES (45) ont montré que seule la fraction libre est diffusible dans les tissus.

Les deux molécules ont des propriétés lipophiles et hydrophiles différentes. Une prédominance du lipotropisme permet mieux de franchir la membrane cellulaire.

Un facteur influençant le degré de lipotropisme est la dissociation en ions que le médicament subit au pH de l'organisme. Plus le médicament est ionisé et moins bien il franchira la barrière hémato-tissulaire.

La Rifamycine S. V. et la RIFAMPICINE ont un degré de fixation protéique de l'ordre de 80 à 85 %. La fraction non ionisée est de 2% pour la Rifamycine S. V., alors qu'elle est de 14,4 % pour la Rifampicine. Il s'ensuit que pour des taux plasmatiques égaux, la concentration efficace de RIFAMPICINE est sept fois plus élevée que celle de la Rifamycine S. V.

Certaines médications peuvent interférer avec la RIFAMPICINE soit au niveau protéique comme le P.A.S qui libère ainsi une fraction considérable de RIFAMPICINE, soit au niveau de l'excrétion biliaire comme le bilingraphin employé pour les cholecystographies qui produit des courbes de rifampicinémie plus élevées.

L'effet contraire peut également être observé, la RIFAMPICINE retarde l'élimination de la brome-sulfone-phtaleine.

TAUX PLASMATIQUES

ARIOLI, PALLANZA, FURESZ, CARNITTI publient après absorption de 600 mg de RIFAMPICINE un taux :

Maximal à 8,80 mcg/ml à la 2^e heure,
égal à 7,43 mcg/ml à la 4^eme heure.

La plupart des auteurs Français constatent des taux nettement supérieurs voisins de ceux publiés par CANETTI et PORVEN.

Selon ces auteurs, le taux maximal à la troisième heure,
s'élève à 15,9 mcg/ml
est de 9 mcg à la sixième heure,
est encore de un à deux mcg à la douzième heure.

Cette discordance dans les résultats est due au fait que les conditions expérimentales ne sont pas toujours identiques et que de nombreux facteurs contribuent à modifier les taux plasmatiques. Ceux-ci sont variables d'un malade à l'autre, et d'un jour à l'autre pour un même malade.

Le sexe fait varier les taux plasmatiques de telle façon qu'ils sont plus forts chez la femme que chez l'homme.

L'état fonctionnel de l'appareil gastro-entérique est un facteur important à considérer. CURCI et Coll. ont montré que chez le cobaye, la même quantité de Rifampicine administrée à jeun donne des taux supérieurs à ceux obtenus chez le cobaye alimenté. Ceci est également vrai chez l'homme comme l'a constaté le Professeur BARIETY.

Au cours de traitements prolongés on observe une diminution des taux plasmatiques mais on n'a pas de réduction ultérieure après le premier mois où les taux tendent à se stabiliser.

Le professeur BARIETY au cours d'une étude concernant 440 dosages observe des taux de Rifampicinémie plus élevés chez les sujets porteurs d'altérations hépatiques pour lesquels la posologie peut être réduite.

TOXICITE HEPATIQUE

Chez le rat, des doses de 15 et 30 mg/kg de RIFAMPICINE administrées pendant quatorze jours ne provoquent aucune altération hépatique, mais des lésions à type de stéatose apparaissent lorsque l'animal reçoit en même temps de l'INH à la dose de 5 mg/kg (83).

Chez l'homme, de nombreuses publications signalent l'apparition d'ictères au cours des traitements par RIFAMPICINE. Cependant, ceux-ci ne

sont pas imputables à la Rifampicine seule mais à l'association Rifampicine INH et dans certains cas à des surdosages.

Ces ictères sont de type cholestatique ou cytolytique et parfois mixtes. Leur apparition est précoce et leur évolution le plus souvent favorable après arrêt ou non de la Rifampicine.

ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE

Outre son activité non négligeable sur les germes Gram-positif et Gram-négatif, la Rifampicine se révèle particulièrement active contre le bacille tuberculeux humain et bovin ainsi que sur les mycobactéries atypiques.

- In vitro.

L'activité inhibitrice de la RIFAMPICINE varie suivant les milieux utilisés. Selon NITTI et ses collaborateurs (102), la concentration minimale inhibitrice est de 0,01 mcg/ml en milieu de DUBOS, de 0,5 mcg/ml en milieu de YOUMANS au serum et de 5 mcg en milieu de LOEWENSTEIN JENSEN.

PALLANZA sur milieu de KIRSCHNER a établi la comparaison entre l'activité de la RIFAMPICINE et celle des principaux tuberculostatiques connus sur la souche H 37 Rv, après l'isoniazide c'est la RIFAMPICINE qui a la plus faible concentration minimale inhibitrice.

ARIOLI au cours d'une étude portant sur 307 souches isolées en clinique constate qu'à la concentration de 2,5 mcg/ml 85,66 % des souches sont inhibées et 100 % à la concentration de 5 mcg/ml taux nettement dépassé par l'administration de 10 mg/kg.

Madame GRUMBACH par ses travaux sur la souche H 37 Rv attire l'attention sur la faible proportion de mutants résistants à la RIFAMPICINE. En

milieu de LOEWENSTEIN JENSEN, à une concentration de 10 mcg/ml, les bacilles résistants représentent 1 pour 1000 de la population totale, pour 20 mcg/ml la proportion de mutants s'abaisse à 1 pour 1 000 000. Des ensemencements lourds, en présence de concentrations croissantes mettent en évidence le petit nombre de mutants résistants aux concentrations élevées : 1 pour 100 millions à 500 mcg/ml de RIFAMPICINE, alors que, dans des conditions analogues en présence d'Isoniazide ou de Streptomycine il persiste 1 mutant résistant pour 100 000 ou 1 000 000.

C'est à cette rareté des mutants qu'il faut rapporter la possibilité d'obtenir in vivo une bactéricidie totale en 21 jours avec une concentration de RIFAMPICINE de 1 mcg/ml en milieu de DUBOS (Tween-albumine), alors qu'avec l'INH à la même concentration bien que la bactéricidie initiale soit semblable, la multiplication des mutants détermine au 21^e jour une population égale à la population initiale.

- In vivo.

La souris se révèle être l'animal de choix, puisque comme l'a montré PALLANZA et ses collaborateurs (106), l'administration de la RIFAMPICINE à la dose de 10 mg/kg donne des taux sériques voisins de ceux de l'homme alors qu'avec la même dose on n'obtient chez le cobaye qu'un taux de 0,2 mcg/ml deux heures après l'administration.

En 1967, les travaux de Madame GRUMBACH et de N. RIST sont venus confirmer ceux des auteurs Italiens. Les chercheurs Français ont étudié l'action de la RIFAMPICINE sur la tuberculose expérimentale de la souris selon deux techniques : en traitement abortif et en traitement curatif.

En traitement abortif, où les souris sont traitées le lendemain de l'inoculation par 0,1 mg (soit 2×10^6 bacilles viables) d'une souche H 37 Rv, la dose minimale active de RIFAMPICINE, administrée par voie buccale est vingt fois plus faible que celle de la Rifamycine S. V. administrée par voie sous-cutanée, 40 fois plus faible que celle de la Rifamycine M 14 ; par contre elle est au moins trois fois supérieure à celle de l'Isoniazide administrée par voie buccale.

En traitement curatif, où les animaux sont traités 14 jours après l'inoculation, au moment où apparaissent des granulations sur les poumons, l'activité thérapeutique de la RIFAMPICINE a été étudiée comparativement à celle de la Rifamycine S. V. et de l'Isoniazide.

- En monothérapie.

A la dose de 5 mg/kg on observe pendant 3 mois une bactériostase suivie d'une élévation en nombre des bacilles, et la mort survient vers le quatrième mois. Les bacilles isolés restent sensibles au médicament.

A cette dose, la RIFAMPICINE est moins active que la Rifamycine S. V. à une dose 80 fois supérieure (400 mg/kg) avec laquelle toutes les souris survivent à quatre mois, mais on trouve dans leurs poumons des bacilles résistants d'un niveau élevé (80 mcg et plus).

Avec des doses fortes de RIFAMPICINE, (25 mg/kg/j) après trois mois de traitement 80 % des souris ont leurs poumons stérilisés. Ce phénomène était inédit avant la RIFAMPICINE.

Dans 20 % des cas les bacilles cultivables sont résistants à 80 mcg/ml de RIFAMPICINE.

L'isoniazide administré à la même dose entraîne une bactéricidie initiale rapide, suivie d'une bactériostase par développement de bacilles résistants sans que l'on puisse au quatrième mois obtenir une seule stérilisation pulmonaire.

Pour des doses faibles on note une moindre efficacité de la RIFAMPICINE, pour des doses fortes on constate que vers le quarantième jour alors que l'INH devient inefficace, la RIFAMPICINE poursuit son action bactéricide et permet de négativer 80 % des poumons en quatre mois.

Cette action spectaculaire semble liée à l'infime proportion de mutants résistants spontanément à la RIFAMPICINE.

- En polythérapie

En associant l'Isoniazide à la dose de 25 mg /kg à la RIFAMPICINE à la dose de 5 mg/kg, les résultats sont voisins de ceux obtenus en monothérapie par l'INH à la dose de 25 mg/kg.

La dose de RIFAMPICINE est insuffisante pour supprimer les mutants résistants à l'Isoniazide.

Par contre, l'association des deux médicaments à dose forte permet d'obtenir en trois mois de traitement la négativation du poumon de quatre animaux sur six, et la négativation de la totalité des animaux en quatre mois.

Ce phénomène est exceptionnel puisqu'il n'avait été observé jusqu'ici qu'avec l'association Isoniazide-pyrazinamide. La négativation est obtenue en trois mois pour des doses de 15 mg d'INH et 1 500 mg de pyrazinamide. Par contre, pour l'association Isoniazide (25 mg/kg) plus Ethambutol (100 mg) aucune souris n'est négativée après six mois, de même avec l'association INH 25 mg/kg plus Streptomycine 200 mg/kg.

Madame GRUMBACH (74) au cours d'une autre expérimentation a comparé les résultats du traitement de la tuberculose avancée de la souris par l'association INH-RIFAMPICINE (25 mg/kg de chacun des médicaments) à ceux de l'association INH (25 mg/kg) - Streptomycine (200 mg/kg).

Après trois mois de traitement par INH-R AMP, 40 % des animaux sont négativés, tandis qu'avec INH-Streptomycine ce n'est qu'à sept mois de traitement qu'on commence à obtenir 11 % de négativation.

Le résultat thérapeutique final est le même : 90 % de négativation, mais ce résultat est obtenu en quatre à cinq mois avec l'association INH-R AMP, et en seize à dix huit mois avec l'association INH-Streptomycine.

PLACE DE LA RIFAMPICINE parmi les médications antituberculeuses.

CANETTI et LE LIRZIN ont classé les drogues antituberculeuses en recherchant combien de fois les taux sanguins obtenus chez l'homme aux doses thérapeutiques habituelles dépassent les concentrations de drogues nécessaires pour inhiber le bacille tuberculeux in vitro.

Les drogues étudiées ont été : la Streptomycine, le P. A. S. , l'Isoniazide, la Viomycine, la Cycloserine, l'ethionamide, la Kanamycine, la Thiacetazone, l'Ethambutol, la Capréomycine, et la Rifampicine.

Les taux sanguins ont été mesurés à la fin de la 3^e et de la 6^e heure par la détermination de la plus faible dilution de sérum inhibant la multiplication du bacille tuberculeux en milieu de YOUMANS.

A condition de tenir compte de deux facteurs primordiaux, la nature bactéricide ou bactériostatique des médicaments et leur degré d'activité sur les bacilles intracellulaires, c'est la Rifampicine qui apparait la plus efficace sur le B. K.

RESISTANCE

La résistance d'une souche à la Rifampicine peut être mesurée par la méthode des proportions.

Il existe d'emblée dans toute population bacillaire de très rares mutants d'une résistance très élevée. La proportion de ces mutants est plus faible vis-à-vis de la Rifampicine (1 pour 10^8) que vis à vis de l'Isoniazide et de la Streptomycine (1 pour 10^5 et 10^6).

La résistance par mutation est un évènement très rare. Elle est due à un phénomène génétique spontané non provoqué par l'antibiotique.

Elle est stable et transmissible à la descendance.

La probabilité pour un bacille de devenir résistant à un antibiotique est de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-10} , à deux antibiotiques elle est égale au produit des probabilités de chacune des deux mutations soit :

$$10^{-9} \times 10^{-9} = 10^{-18}.$$

Madame GRUMBACH d'une part, VERBIST d'autre part, dans leurs travaux expérimentaux démontrent la nécessité de ne pas utiliser la RIFAMPICINE seule, mais de l'associer à une médication même mineure afin de prévenir la sélection des mutants, c'est-à-dire le développement d'une résistance acquise.

Ceci est important car le nombre de tuberculeux porteurs de résistance acquise qui jouent le rôle double de réservoirs et de vecteurs de bacilles résistants dans une population conditionne l'importance de la résistance primaire dans la population considérée.

CANETTI et GROSSET ont étudié les caractères et la fréquence de la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte pour les années 1966 - 1970.

Sur les 6495 souches isolées à partir de sujets n'ayant jamais été traités 9,7 % sont résistantes dont 6,7 % à un seul antibiotique. 7,4 % sont résistantes à la Streptomycine, 4,4 % à l'INH et 1,7 % au PAS. Six fois sur dix la résistance à la Streptomycine est isolée, alors que six fois sur dix celle de l'INH est associée à une autre résistance. La résistance aux antibiotiques récents est très rare : 0,09 % à la RIFAMPICINE, et 0,06 % à l'Ethambutol.

La fréquence et les types de résistance primaire n'ont pas changé depuis 1962. La résistance primaire reste plus élevée chez les sujets jeunes et les étrangers où il y a plus de résistance à l'INH et à deux ou trois antibiotiques.

La surveillance de l'évolution de la fréquence et des types de la résistance primaire, prend un intérêt particulier quand on sait qu'avec un traitement d'attaque comportant de l'Isoniazide, de la Streptomycine et de la RIFAMPICINE, le risque pour qu'un malade n'ayant jamais été traité soit infecté par une souche résistante à deux de ces antibiotiques est de 2 % alors qu'avec l'association RIFAMPICINE, Ethambutol et INH il n'est plus que de 1 pour 1 000.

L'emploi maintenant habituel de la RIFAMPICINE et de l'Ethambutol associé à l'INH devrait diminuer ainsi progressivement le réservoir de souches infectantes résistantes.

2 - DELAIS DE NEGATIVATION OBTENUS EN CLINIQUE

Les résultats enregistrés par différents auteurs ont confirmés le rôle primordial qu'était appelé à jouer la RIFAMPICINE dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Si nous nous référons aux différents travaux publiés jusqu'à ce jour nous avons :

En monothérapie.

BROUET (22). Etude concernant trente malades atteints de tuberculose pulmonaire de moyenne étendue, récente, bacillifère et jamais traitée.

54,1 % de négativation en culture dès le septième jour

100 % de négativation au quarante cinquième jour.

3 malades ont vu leur souche évoluer vers la résistance.

TACQUET (113). Rapport sur vingt et un malades atteints de tuberculose récente, jamais traitée et d'étendue variable.

52,6 % de négativation définitive à la culture après 2 mois,

78,5 % après 3 mois.

Chez 4 malades sur 21 (soit 19 %) est apparue une résistance en moins de 2 mois.

En polythérapie.

LEVY, WEIL, GUIGNON (93). Travail sur 124 tuberculeux à formes variables, dont 76 positifs en culture au départ.

51 % de négativation le premier mois

90 % au deuxième mois

93 % au troisième mois.

Les cultures restant positives au troisième mois correspondent à des tuberculoses invétérées.

LE CAM, CHARPIN, ROUTIER (90). Etude sur 246 malades porteurs de tuberculose pulmonaire dont 143 bacillifères, d'étendue variable.

17,5 % de négativation définitive en culture le premier mois

66 % le deuxième mois

83,2 % le troisième mois

91,6 % le quatrième mois.

Les échecs concernent les malades polyrésistants et les tuberculoses gravissimes.

DESPIERRES, BONNET, PHELIP (52). Etude sur 81 cas, dont 59 récents et 22 récidives.

pourcentages de négativation à la culture :

Tuberculoses récentes	Récidives
52,5 % au premier mois.	27,2 % le 1er mois
79,3 % le 2ème mois	63,6 % le 2e mois
94,9 % le 3ème mois	86,3 % le 3e mois
100 % le 4ème mois	95,5 % le 4e mois.

MACQUET, LAFITTE, ROGEAUX (97). Etude sur 200 malades dont 85 bacillifères.

Pourcentage de négativation à la culture.

Formes récentes	Formes anciennes
56,4 % le 1er mois	47,8 % le 1er mois.
78,8 % le 2e mois	82,6 % le 2e mois.
94,1 % le 3e mois.	91,2 % le 3e mois
100 % à 4 mois	100 % à 6 mois.

PARROT, AUGIER et Coll. (107). Etude sur 25 tuberculeux chroniques à formes étendues richement bacillifères, à bacilles polyrésistants.

24 des tuberculeux sont négativés en des temps variant de trois à dix huit semaines.

50 % le sont en 8 semaines.

Un recul de sept mois montre que la stérilisation se maintient dans ce délai.

Un seul cas d'échec est enregistré.

BROCARD, AKOON, DEPIERRE (19). Etude sur 40 malades.

Délais de négativation.

Au direct.	A la culture.
55 % le 1er mois	34 % le 1er mois
55 % le 2e mois	65 % le 2e mois
70 % le 3e mois	87 % le 3e mois

BROUET (25) qui a colligé les résultats obtenus par différents auteurs obtient :

pour 85 tuberculoses de première atteinte traitées par RIFAMPICINE plus INH.

28,2 % de négativation en culture au 1er mois.

63,5 % au 2è mois

96,4 % au 3è mois.

Pour 36 tuberculoses récentes traitées par RIFAMPICINE plus antibiotiques divers actifs.

36 % au 1er mois.

77,7 % au 2e mois

91 % au 3e mois.

Pour 36 tuberculoses invétérées et rechutes traitées par RIFAMPICINE plus Ethambutol.

5,5 % au 1er mois.

27 % au 2e mois

83,3 % au 3e mois.

A la lumière de ces différents travaux, nous remarquons le danger qu'il y a à utiliser une médication aussi puissante que la RIFAMPICINE en monothérapie.

En polythérapie, dans la plupart des cas, 85 à 95 % des tuberculeux sont négativés en trois mois, les formes récentes se négativent plus vite que les formes anciennes et que les tuberculoses invétérées. Les rares tuberculeux non encore négativés au 3è mois le sont le plus souvent au 5e ou au 6 e mois.

Les échecs concernent les malades polyrésistants.

II - METHODE ET TECHNIQUE

1°) CHOIX DES DOSSIERS

2°) PRESENTATION DES MALADES

- le sexe
- l'âge
- motifs d'hospitalisation
- profession
- ancienneté de la tuberculose
- affections associées
- modalités thérapeutiques
- étendue des lésions
- étude des sensibilités
- tolérance à la Rifampicine

3°) TECHNIQUES D'ETUDE ET DE SURVEILLANCE

4°) METHODE STATISTIQUE UTILISEE

II - METABOLIC REEQUILIBRIUM

1) CHOIX DES DOSSIERS

3. PRÉSENTATION DES MALADES

— *références à la Bibliothèque* —

— *Содержание*

ENCLOSURE

Journal of Interpersonal Violence 26(10)

INSTITUTO SUPERIOR DE ENFERMERIA

1°) CHOIX DES DOSSIERS

Les dossiers que nous avons retenus pour la réalisation de ce travail, concernent 120 malades porteurs de tuberculose pulmonaire bacillifère hospitalisés entre 1967 et 1972, les uns au Centre Hospitalier d'Amiens, les autres à l'Hôpital de Chauny, Centre Départemental de Pneumo-Phtisologie de l'Aisne.

Deux critères ont guidé notre choix :

- l'existence d'une bacilloscopie de départ positive au direct et à la culture.
- une stérilisation contrôlée en milieu hospitalier nous permettant de déterminer avec exactitude les délais de négativation.

Les malades se divisent en deux groupes suivant le schéma thérapeutique qui leur a été appliqué.

Le groupe I constitué de 60 malades a reçu un traitement par Rifampicine associée à d'autres antibiotiques.

Le groupe II constitué également de 60 malades a reçu des associations antibiotiques diverses ne comportant pas de Rifampicine.

2°) PRESENTATION DES MALADES

- Le sexe .

Les 120 malades se répartissent en 101 hommes et 19 femmes dont 16 femmes pour le groupe I, 3 pour le groupe II. Cette différence importante entre le nombre de femmes de chaque groupe tient essentiellement aux conditions de recrutement de nos services.

- l'âge

Les âges extrêmes sont de 19 ans pour le plus jeune et de 85 ans pour le plus âgé. C'est entre 21 et 50 ans que nous retrouvons le plus grand nombre de sujets.

Le tableau suivant nous en donne la répartition par tranches d'âge de 10 ans.

Ages	Groupe I	Groupe II	Total
- de 21	4	1	5
21 à 30	16	9	25
31 à 40	10	19	29
41 à 50	14	9	23
51 à 60	7	12	19
61 à 70	6	9	15
+ de 71	3	1	4

- Motifs d'hospitalisation

Les motifs pour lesquels les malades ont été hospitalisés dans nos services, comme la durée entre les premiers signes et l'hospitalisation sont très variables et sont ici résumés.

Malades du Groupe I

Dépistage systématique	17
Symptomatologie : S. F.	22
S. G.	17
Affection intercurrente	4

Malades du Groupe II

Dépistage systématique	16
Symptomatologie : S. F.	22
S. G.	19
Affection intercurrente	3

Dans 19 % des cas il s'agissait d'un dépistage systématique.

Dans 66 % des cas les malades présentaient une symptomatologie fonctionnelle ou générale. Une hémoptysie a motivé l'hospitalisation dans 4 cas pour le groupe I, dans six cas pour le groupe II.

- Professions

Certaines couches de la population sont particulièrement exposées, il s'agit des groupes dits à hauts risques. La tuberculose est plus fréquente dans les milieux les plus pauvres, chez les travailleurs manuels, les transplantés en raison des facteurs favorisants qui se rassemblent autour de la transplantation : manque d'hygiène, sous alimentation.

51 % des malades du groupe I sont des ouvriers

25 % travaillent en usine

8 % dans l'agriculture

5 % dans le bâtiment

13 % dans des secteurs divers

35 % sont sans profession et sont représentés par des femmes et des nomades.

14 % sont des cadres et des intellectuels.

Dans le groupe II,

76 % des malades sont des ouvriers

35 % appartiennent au secteur industriel

15 % au secteur agricole

8 % au bâtiment

18 % sont répartis dans des secteurs divers.

12 % sont sans profession

12 % sont représentés par des cadres.

- Ancienneté de la tuberculose

L'ancienneté de la tuberculose de nos malades est extrêmement variable.

Pour le Groupe I

Dans 55 cas il s'agissait d'une première atteinte. 2 malades sont à isoler.

L'un avait une tuberculose découverte deux ans auparavant et avait jusque là refusé de se soigner.

L'autre avait une tuberculose qui évoluait depuis 20 ans et s'était traité de façon anarchique.

Dans 5 cas il s'agissait d'une récurrence survenant 14 à 25 ans après une première atteinte correctement traitée.

Pour le Groupe II

Il s'agissait d'une première atteinte dans 49 cas, d'une récurrence survenue dans des délais de 4 à 15 ans dans 11 cas.

- Affections associées

Certains sujets en plus de leur tuberculose présentaient des tares associées : éthyliste avoué 10 fois, débilité mentale 2 fois, tétralogie de Fallot 1 fois, D.D.B. 1 fois, diabète 1 fois, artérite des membres inférieurs 1 fois.

- Modalités thérapeutiques

Dès le diagnostic porté, les malades ont reçu un traitement

anti tuberculeux composé d'associations variables suivant le service, les habitudes thérapeutiques et la gravité des lésions. Le traitement a toujours été au minimum triple.

Groupe I

Les 60 malades de ce groupe ont reçu de la RIFAMPICINE à la dose de 10 mg/kg et par jour soit 2 capsules de 300 mg administrées le matin à jeun 2 heures avant le petit déjeuner.

La durée du traitement varia de 1 mois à sept mois et demi en milieu hospitalier. Le médicament fut le plus souvent continué après la sortie. Certains malades reçurent de la RIFAMPICINE pendant 18 mois.

Les antibiotiques associés furent divers comme en témoigne le tableau suivant :

TRAITEMENT	NOMBRE
Rifampicine - INH - Trévintix	1
Rifampicine - Ethambutol - Trévintix	1
Rifampicine - INH - Ethambutol	8
Rifampicine - INH - Streptomycine	9
Rifampicine - INH - Streptomycine - PAS	16
Rifampicine - INH - Streptomycine - Ethambutol	13
Rifampicine - INH - Ethambutol - PAS	1
Rifampicine - INH - Ethambutol - Trévintix	1
Rifampicine - INH - Ethambutol - PAS - Streptomycine	9
Rifampicine - Streptomycine - Ethambutol - PAS - Trécator	1

Répartition des malades du groupe I en fonction des associations thérapeutiques.

L'INH figure pratiquement dans toutes les associations et fut administré à la dose de 10 mg/kg et par jour.

2 autres antibiotiques majeurs ont été fréquemment utilisés ; la Streptomycine à la dose de 1g par jour et l'Ethambutol à la dose de 20 mg/kg et par jour.

Groupe II

Les malades du groupe II ont également reçu des traitements variés.

TRAITEMENT	NOMBRE
PAS - Streptomycine - INH	21
PAS - Streptomycine - INH - Trécator	12
PAS - Streptomycine - INH - Cyclosérine	4
PAS - Streptomycine - INH - Piazoline	2
PAS - Streptomycine - INH - Trévintix	2
PAS - Streptomycine - INH - Ethambutol	8
Streptomycine - INH - Ethambutol	4
PAS - Streptomycine - INH - Ethambutol - Trécator	2
Streptomycine - INH - Trécator	2
Streptomycine - INH - Trécator - Cyclosérine	1
Trécator - INH - Ethambutol - Kanamycine	1

Répartition des malades du groupe II en fonction des associations thérapeutiques.

Le traitement triple PAS, Strepto-INH fut le plus employé.

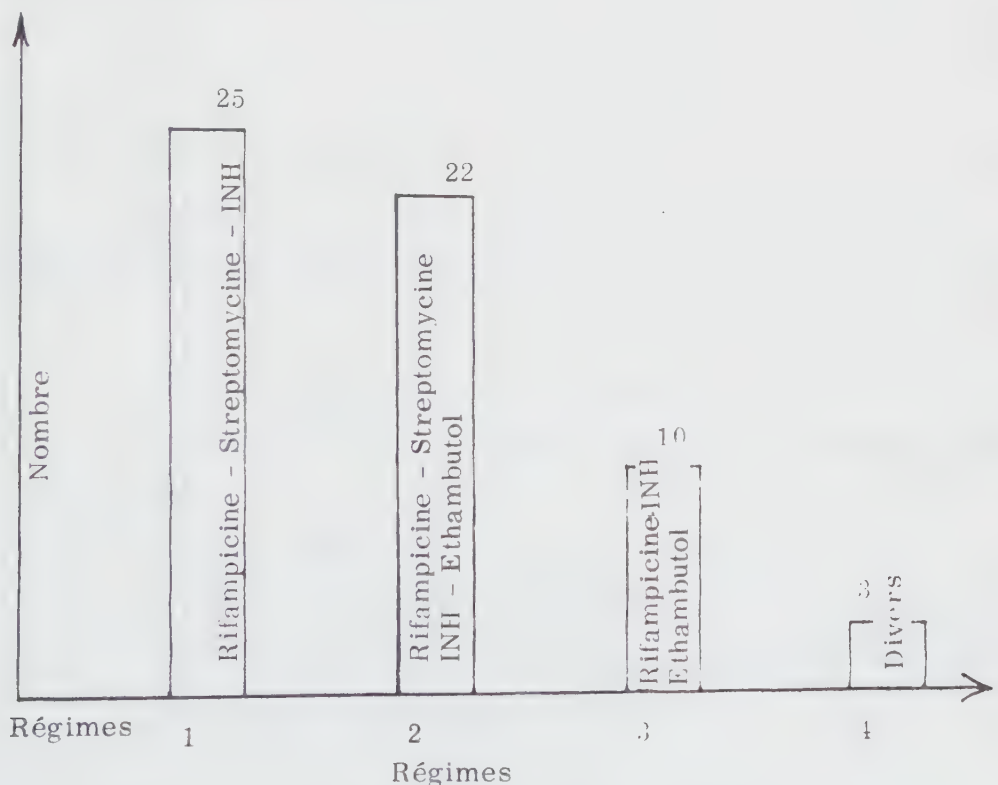
La posologie des principaux antibiotiques fut la même que pour le groupe I. Le PAS fut administré le plus souvent en perfusion à la dose de 15 g par jour.

Certaines médications furent associées aux antibiotiques.

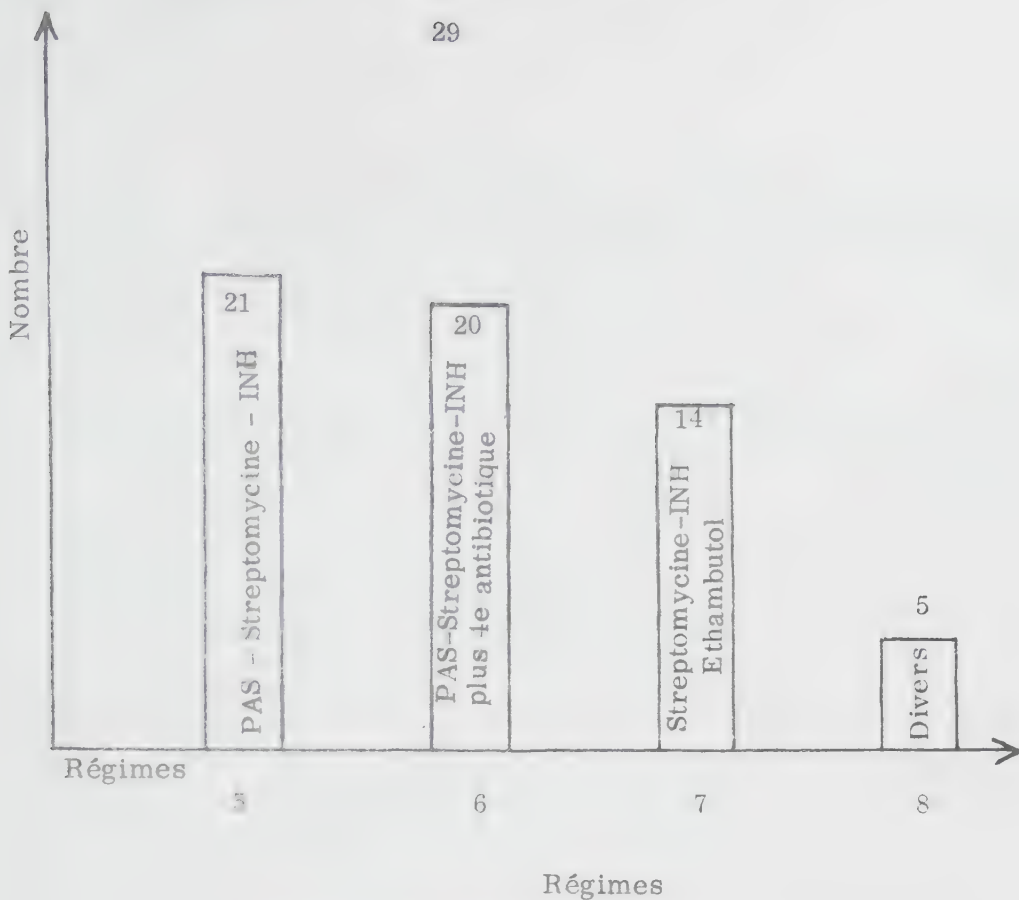
Tous les sujets ont bénéficié d'une vitaminothérapie du groupe B systématique.

Un certain nombre d'entre eux ont reçu pour une durée variant de 1 mois à un mois et demi des corticoïdes. Il s'agissait de malades porteurs de pleurésies associées ou de lésions fortement inflammatoires. 12 malades du groupe I et 25 du groupe II ont ainsi bénéficié de cette corticothérapie.

En raison de la diversité des antibiotiques utilisés nous avons réuni les malades selon 4 régimes thérapeutiques dans le groupe I et 4 régimes thérapeutiques dans le groupe II.



Répartition des malades du groupe I en fonction des régimes thérapeutiques.



Répartition des malades du Groupe II en fonction des régimes thérapeutiques.

- Étendue des lésions.

En fonction de la surface de parenchyme pulmonaire atteint visible sur la radiographie standard nous avons classé les lésions en 3 groupes:

- . Lésions radiologiques peu étendues :
cas où les lésions ne dépassent pas 20 % de la surface pulmonaire.
- . Lésions radiologiques de moyennes étendues :
cas où les lésions couvrent 20 à 60 % de la surface pulmonaire.
- . Lésions radiologiques très étendues quand elles dépassent 60 % de la surface pulmonaire.

Les tableaux suivants nous donnent la répartition des malades, en fonction des groupes précédemment définis et en tenant compte de l'existence de cavernes sur le cliché standard.

Peu étendue 12		Moyen ^t étendue 23		Très étendue 25	
Absence de caverne	caverne	Absence de caverne	caverne	Absence de caverne	caverne
7	5	13	10	16	9

Répartition des tuberculeux traités par RIFAMPICINE
en fonction de l'étendue des lésions.

Peu étendue 23		Moyen ^t étendue 21		Très étendue 16	
Absence de caverne	caverne	Absence de caverne	caverne	Absence de caverne	caverne
15	8	12	9	11	5

Répartition des tuberculeux non traités par RIFAMPICINE
en fonction de l'étendue des lésions.

Certains aspects sont intéressants à noter ; c'est ainsi que nous avons relevé :

4 cas de miliaire

3 cas de pleurésie

1 cas de tuberculose laryngée associée

2 atteintes ganglionnaires dans le groupe I

2 pleurésies associées dans le groupe II.

- Etude des sensibilités

L'étude de la sensibilité des bacilles est un élément important dans l'appréciation des résultats thérapeutiques. Celle-ci a été réalisée dans 83 cas. Nos résultats ne concernent que les antibiotiques employés dans le traitement de nos 120 malades.

	Groupe I	Groupe II	Total 120
Absence de Test	17	20	37
Sensibilité aux antibiotiques employés	38	35	73
Résistance aux antibiotiques employés	5	5	10

10 malades présentaient une résistance à un ou plusieurs antibiotiques employés dans leur traitement.

La nature et l'étendue de ces résistances sont variables et sont ici reproduites.

	Groupe I	Groupe II
Streptomycine	3	4
INH	1	2
Ethambutol	1	
PAS	1	1
Trécator		1

Nature des résistances.

Nombre d'antibiotiques	Groupe I	Groupe II
1	4	3
2	1	1
3		1

Etendue des résistances.

La plupart de nos malades résistants le sont à un seul antibiotique et le plus souvent il s'agit de la Streptomycine, 9 n'avaient jamais été traités auparavant, 1 seul avait déjà reçu de la Streptomycine. Nous n'avons constaté aucun cas de résistance primaire à la RIFAMPICINE.

D'autre part, en raison de la multiplicité des antibiotiques employés, 8 malades sur les 10 qui présentaient une résistance continuaient à recevoir 3 antibiotiques actifs ; 1 n'en recevait plus que 2, un n'en recevait aucun et cela s'est traduit par une aggravation des lésions et un changement complet du traitement.

- Tolérance à la RIFAMPICINE

Celle-ci a été appréciée sur les données des examens cliniques et biologiques. Des incidents ou accidents ont été observés dans sept cas.

Dans deux cas il s'agissait de troubles digestifs à type de nausées et de brûlures gastriques qui ont disparus après traitement symptomatique.

Dans 3 cas une élévation des S. G. P. T. de 103 à 360 unités survenue les 3 premières semaines de traitement a régressé spontanément sans modification de celui-ci.

Deux fois nous avons noté un ictère cutanéomuqueux précoce apparu dans les 15 premiers jours du traitement.

L'un survenu chez un éthylique ayant déjà subi une cure de désintoxication, a nécessité un arrêt momentané de la RIFAMPICINE.

L'autre, chez une femme de 23 ans sans passé digestif particulier, fut accompagné d'une élévation des transaminases (S. G. P. T.) à 488 unités et correspondait à un surdosage du produit compte-tenu du poids de la malade.

La réduction de moitié de la posologie permit la régression rapide de l'ictère, la normalisation des transaminases et la poursuite du traitement.

4 éthyliques avérés et 1 malade qui avait fait une hépatite virale un an et demi auparavant ne présentèrent aucune perturbation de leurs tests hépatiques.

3°) TECHNIQUES D'ETUDE ET DE SURVEILLANCE

Outre les examens habituels (poids, V. S., etc...) les malades ont eu dès leur entrée une recherche de bacilles dans les crachats ou au tubage celle-ci fut toujours suivie d'une culture.

Ces examens réalisés dans les laboratoires de bactériologie du C. H. R. d'Amiens et de Chauny ont été répétés tous les 15 jours et ont permis de suivre l'évolution bactériologique de nos tuberculeux, et de juger de l'efficacité du traitement.

Dans un certain nombre de cas le premier examen bactériologique a été suivi d'une recherche de la résistance primaire par la méthode des proportions.

Nous avons déclaré stérilisés les malades qui présentaient 3 cultures successives négativées.

L'étude des lésions pulmonaires a comporté un cliché standard et un bilan tomographique de départ, un cliché standard tous les mois, des clichés tomographiques tous les 3 mois ou en fin de séjour.

La surveillance biologique s'est faite par un bilan hépatique de départ et répété de façon variable tous les 15 jours ou tous les mois selon les services hospitaliers.

Ce bilan comportait l'étude des transaminases S. G. O. T. et S. G. P. T. selon la méthode de REITMAN FRANKEL modifiée, des tests hépatiques (Gros, Hanger, Mac Lagan), de la bilirubine totale, directe, indirecte.

4°) METHODE STATISTIQUE UTILISEE

L'étude comparative des délais de négativation des différents groupes a été complétée par une interprétation statistique des résultats en utilisant le test du X^2 .

Ce test consiste à vérifier l'hypothèse nulle (absence de différence entre les échantillons comparés) en se fixant un risque d'erreur de 5 %.

La probabilité liée à cette hypothèse est calculée d'après la formule suivante:

$$X^2 = \sum \frac{(O - T)^2}{T}$$

O = effectif observé

T = effectif théorique

Si la probabilité liée à l'hypothèse nulle est supérieure à 5 % on accepte le fait que les deux échantillons proviennent d'une même population et que la différence n'est pas significative.

Si la probabilité est inférieure à 5 % cela signifie que les deux échantillons proviennent d'une population différente et que la différence est significative.

III - RESULTATS

1°) SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE

2°) SUR LE PLAN SOCIO-ECONOMIQUE

1°) SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE

L'évolution bactériologique des 60 malades de chaque groupe a été étudiée d'une manière globale plus d'une manière plus sélective en fonction des régimes thérapeutiques institués, de l'étendue des lésions, de l'existence de caverne. Les résultats concernent les délais de négativation au direct et à la culture.

- ETUDE GLOBALE - MALADES DU GROUPE I

Les résultats sont remarquables, le pourcentage de négativation après un temps bref est considérable.

DELAIS	DIRECT			CULTURE		
en jours	Nombre	Cumul	%	Nombre	Cumul	%
15	15	15	25	13	13	21,6
30	16	31	51,6	16	29	48,3
45	10	41	68,3	11	40	66,6
60	6	47	78,3	7	47	78,3
75	6	53	88,3	6	53	88,3
90	3	56	93,3	4	57	95
105	2	58	96,6	1	58	96,6
120	1	59	98,3	0	58	96,6
135	0	59	98,3	0	58	96,6
150	1	60	100	1	59	98,3
180	0	60	100	0	59	98,3
195	0	60	100	1	60	100

Répartition des délais de négativation : malades du Groupe I

Nous avons reporté ces résultats sur les courbes ci-dessous.

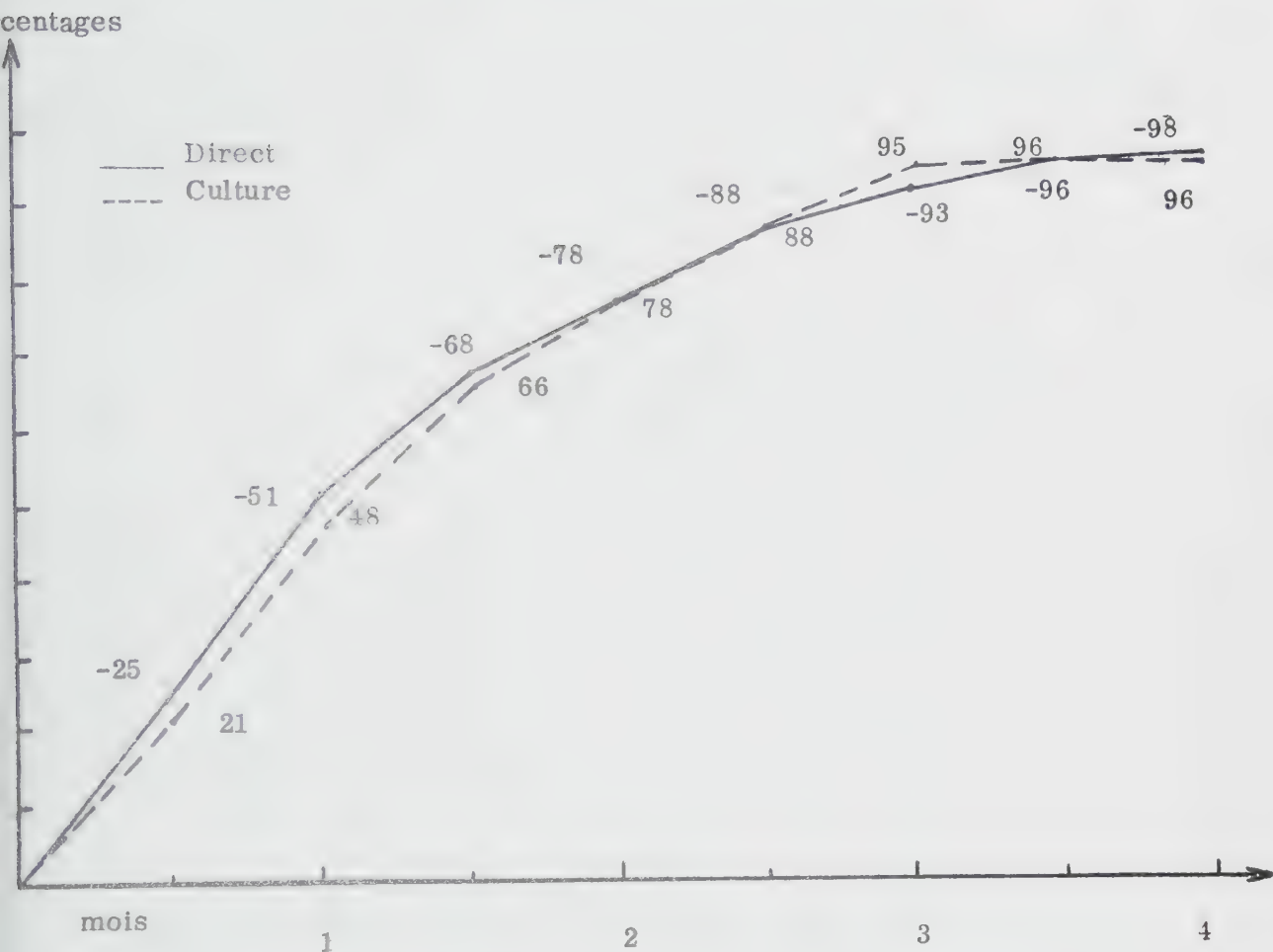


Fig 1 : Courbes de négativation des tuberculeux traités par RIFAMPICINE au direct et à la culture. Pourcentages cumulés.

Les malades se négativent pratiquement aussi vite à la culture qu'au direct. Une proportion considérable est déjà stérilisée après deux mois et la quasi totalité l'est à 3 mois, (57 malades sur 60, soit 95 %). 2 malades seulement ne le sont pas encore à 4 mois.

Tous le sont à 6 mois et demi.

Parmi les malades négativés au direct nous avons recherché combien d'entre eux l'étaient en même temps à la culture.

Nombre

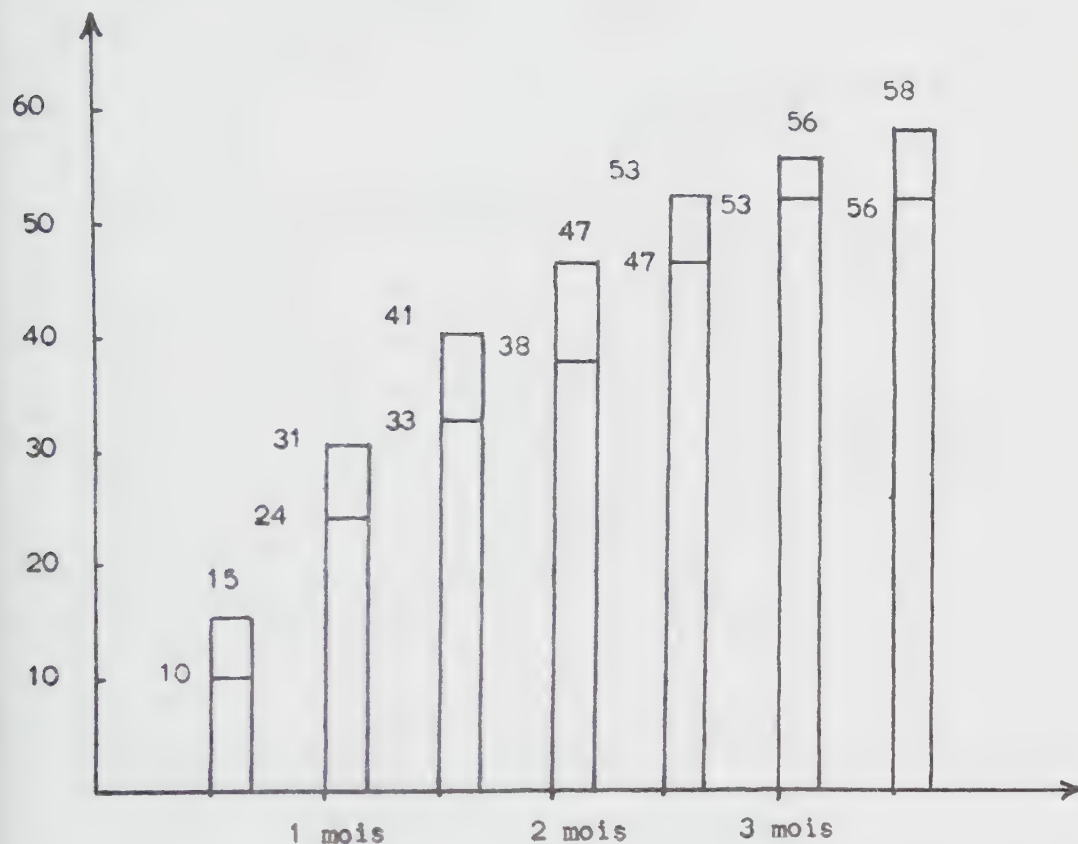


Fig. 2 : Nombre de sujets négativés à la culture parmi les sujets négativés au direct.

Nous pouvons constater sur cette figure que dans la majorité des cas, ce sont les mêmes malades qui se négativent dans les mêmes délais aux deux types d'examens.

Cependant dans 14 cas nous avons noté un retard de négativation au direct par rapport à la culture suivant des délais variables de 15 à 120 jours. Ce fait a été signalé par de nombreux auteurs et correspond à la présence de bacilles morts.

- ETUDE ANALYTIQUE

- . En fonction des régimes thérapeutiques.

Tous comportaient l'association INH - RIFAMPICINE.

Nous obtenons à l'examen direct :

Avec l'association Streptomycine - INH - Rifampicine

60% de négativation au premier mois,
76% au deuxième mois,
92% au troisième.

Avec l'association Streptomycine-INH-Ethambutol-Rifampicine,

45,4% de négativation au premier mois
77,2% au deuxième mois,
95,4% au troisième mois.

Avec l'association INH-Ethambutol-Rifampicine,

40% de négativation au premier mois
80% au deuxième mois
90% au troisième.

Les résultats à la culture ont été portés sur la figure 3.

- . En fonction de l'étendue des lésions

A l'examen direct nous constatons :

Pour les formes peu étendues,

75% de négativation au premier mois,
91,6% au deuxième mois
91,6% au troisième mois.

Pour les formes moyennement étendues,

47,8% de négativation au premier mois,
82,6% au deuxième mois
95,6% au troisième mois.

Pour les formes très étendues,

44% de négativation au premier mois,
68% au deuxième mois
92% au troisième.

Les résultats à la culture ont été également représentés sous forme de courbes (Figure n° 4).

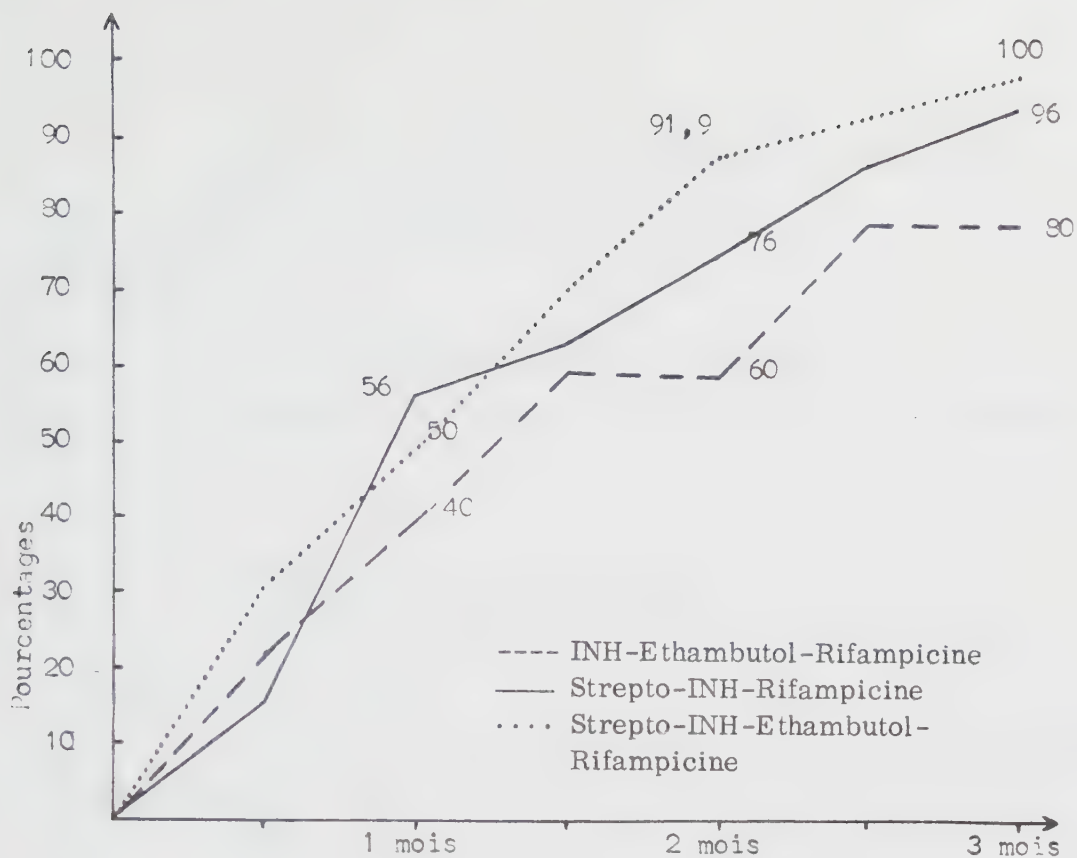


Fig. 3 : Courbes de négativation des tuberculeux à la culture en fonction des régimes thérapeutiques.

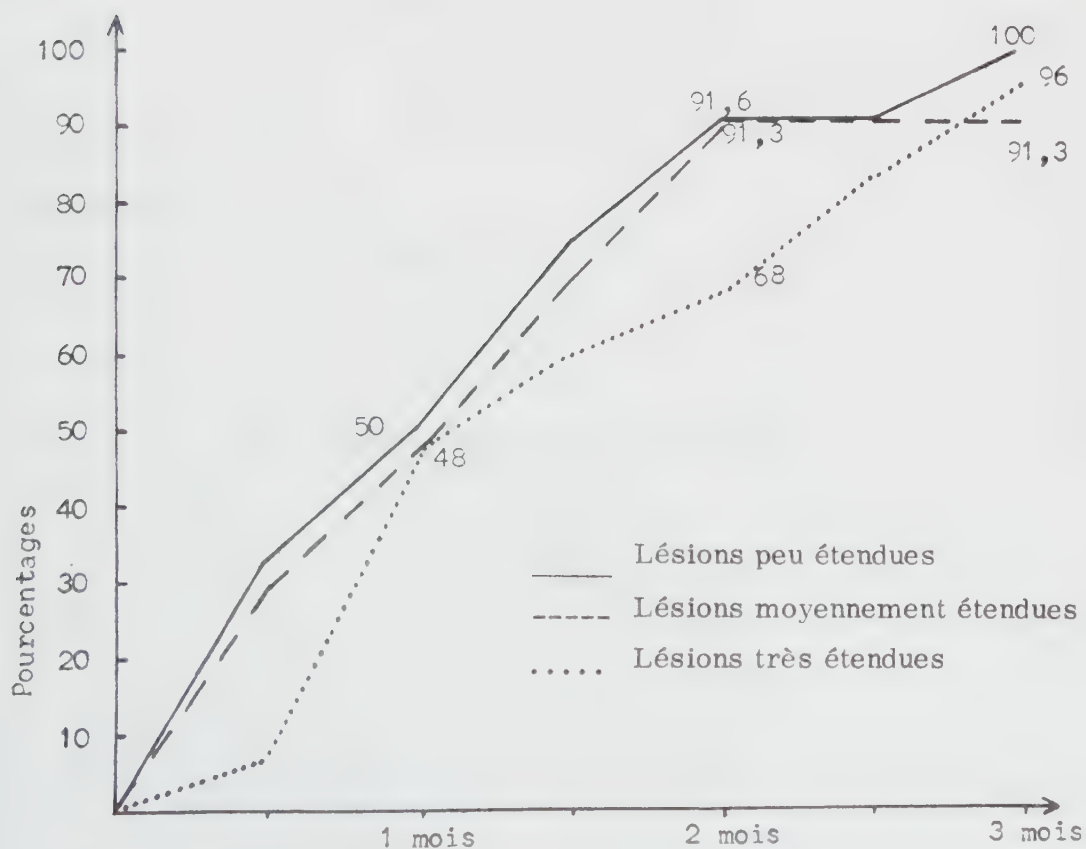


Fig. 4 : Courbes de négativation des tuberculeux à la culture en fonction de l'étendue des lésions;

Aussi bien au direct qu'à la culture nous pouvons constater que les tuberculeux se négativent d'autant plus vite que les lésions sont moins étendues.

Cette particularité est nette pour les deux premiers mois, elle ne l'est déjà plus pour trois mois où les résultats sont comparables.

. En fonction de la présence de cavernes.

36 malades ne présentaient aucune lésion excavée visible sur le cliché standard de départ.

24 présentaient une ou plusieurs cavernes de volume variable.
Nous obtenons à l'examen : direct

pour les malades non porteurs de cavernes

47% de négativation à 1 mois
80 % à 2 mois
97 % à 3 mois

pour les malades porteurs de cavernes

58% de négativation à 1 mois
70% à 2 mois
87% à 3 mois

En culture

pour les malades non porteurs de cavernes

44% à 1 mois
69% à 2 mois
91% à 3 mois

pour les malades porteurs de cavernes

54% à 1 mois
87% à 2 mois
100% à 3 mois

- COMPARAISON AVEC LES MALADES DU GROUPE II.

Les délais de négativation des malades de ce groupe sont re-produits dans le tableau suivant.

DELAIS	DIRECT			CULTURE		
En mois	Nombre	Cumul	%	Nombre	Cumul	%
1/2	5	5	8,3	5	5	8,3
1	12	17	28,3	11	16	26,6
1 1/2	7	24	40	10	26	43,3
2	11	35	58,3	13	39	65
2 1/2	6	41	68,3	3	42	70
3	6	47	78,3	7	49	81,6
3 1/2	0	47	78,3	4	53	88,3
4	7	54	90	1	54	90
5	1	55	91,6	2	56	93,3
5 1/2	1	56	93,3	0	56	93,3
6 1/2	1	57	95	1	57	95
7	2	59	98,3	2	59	98,3
15	1	60	100	1	60	100

Délais de négativation : malades du Groupe II

Ces délais sont beaucoup plus longs que pour les malades du Groupe I, il faut attendre 7 mois pour avoir la stérilisation de la quasi totalité des tuberculeux. Un malade se négative après 15 mois de traitement. Celui-ci était porteur d'une tuberculose de moyenne étendue excavée à bacilles poly-résistants dont les lésions se sont considérablement aggravées malgré le trai-

tement. Les résultats de l'antibiogramme ont permis de modifier celui-ci et d'obtenir la guérison.

Nous avons établi une comparaison des résultats globaux de nos deux groupes de tuberculeux puis une comparaison en fonction des régimes thérapeutiques, de l'étendue des lésions et de l'existence ou non de cavernes.

Comparaison entre les délais de négativation des 60 malades de chaque groupe.

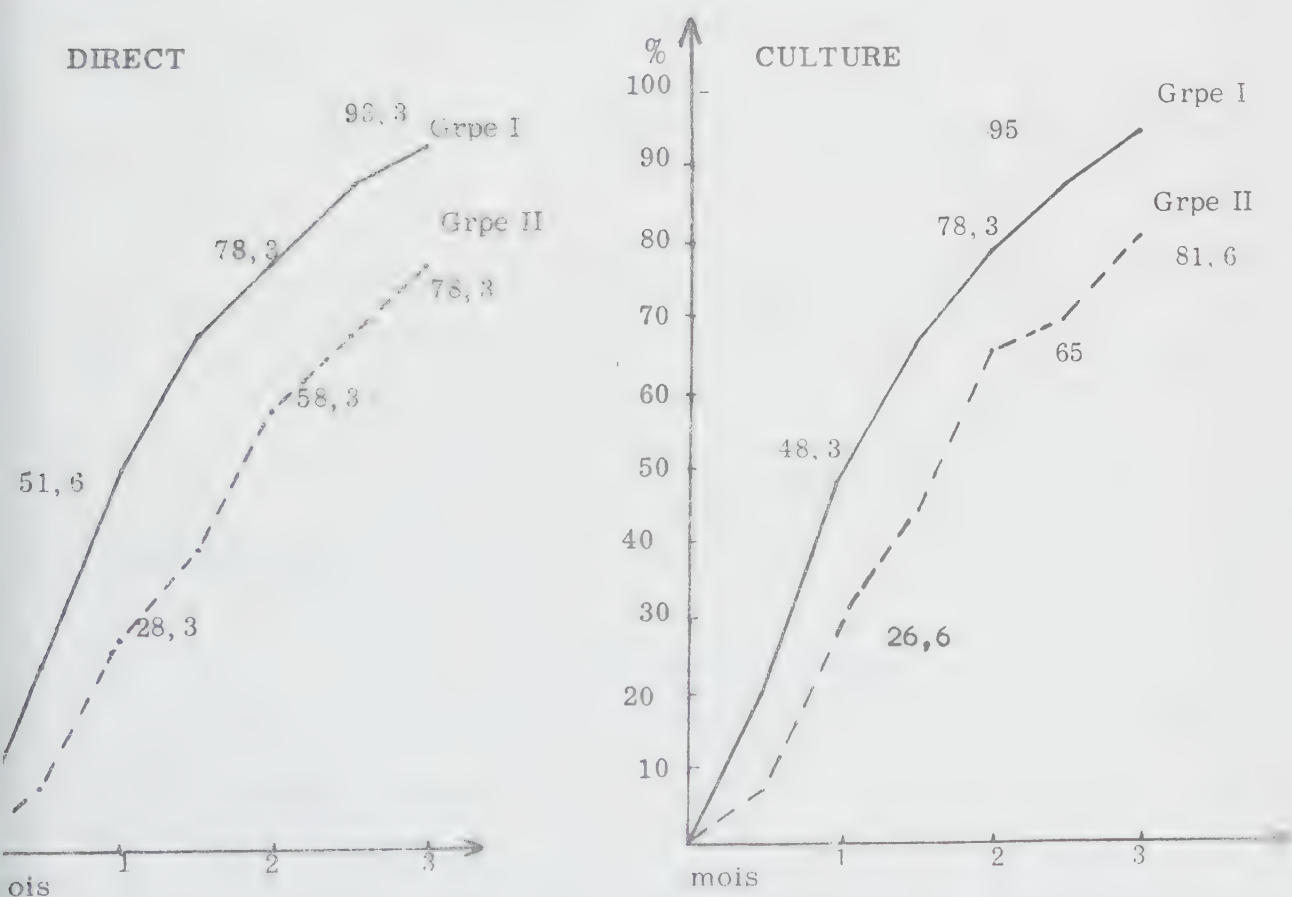


Fig. 5 & 6 : Courbes de négativation comparées entre les malades de chaque groupe.

La différence s'affirme dès les premières semaines de traitement . A un mois 48,3 % des malades du groupe I sont déjà négativés alors qu'il n'y en a que 26,6 % dans le groupe II. A deux mois on compte 78,3 % de malades négativés dans le groupe I et 65 % dans le groupe II.

A 3 mois 95 % dans le groupe I, 81,6 % dans le groupe II.

Le calcul des X^2 montre que les écarts observés au direct et à la culture ne sont pas dus au hasard mais à l'introduction de la Rifampicine dans le traitement des malades du premier groupe puisque les probabilités correspondantes sont inférieures à 5 %.

Pour le direct $X^2 = 7,96$, $P = 1\%$ la différence observée est très significative.

Pour la culture $X^2 = 6,22$, $P = 3\%$ la différence observée est significative.

- Comparaison en fonction des régimes thérapeutiques.

Nous avons comparé l'action des régimes :

1 - Strepto-INH-Rifampicine

2 - Rifampicine - Strepto-INH-Ethambutol

3 - Rifampicine - INH - Ethambutol

Avec les régimes thérapeutiques du groupe II

5 - PAS - Strepto - INH

6 - PAS - Strepto - INH + 4e antibiotique

7 - Strepto - INH - Ethambutol

Nous obtenons à l'examen direct :

	Régime 1	Régime 2	Régime 3	Régime 5	Régime 6	Régime 7
1 mois	60	45,4	40	42	5	28,5
2 mois	76	77,2	80	76	50	42,8
3 mois	92	95,4	90	85	75	78,5

Résultats en pourcentages.

En culture :

	Régime 1	Régime 2	Régime 3	Régime 5	Régime 6	Régime 7
1 mois	56	50	40	47,6	10	28
2 mois	76	90,9	60	85,7	40	71
3 mois	96	100	80	90,4	70	92

Résultats en pourcentages

Pour les régimes comportant de la Rifampicine, le pourcentage des sujets négativés au 3ème mois est pratiquement toujours supérieur à celui des sujets traités sans Rifampicine excepté pour le régime 3. Le test du X^2 montre que la différence n'est réellement significative à l'examen direct comme à la culture qu'entre les régimes 2 et 6. ($X^2 = 9$, $P = 1\%$)

- Comparaison en fonction de l'étendue des lésions.

Résultats à l'examen direct exprimés en pourcentages.

LÉSIONS	GROUPE I			GROUPE II		
	1 mois	2 mois	3 mois	1 mois	2 mois	3 mois
Peu étendues	75	91,6	91,6	47	86,9	95,6
Moy ^l étendues	47,8	82,6	95,6	9,5	38	61,8
Très étendues	44	68	92	25	43,7	75

Résultats à la culture.

Tous les résultats ont été reportés sur les courbes suivantes: (fig. 7, fig. 8, fig. 9)

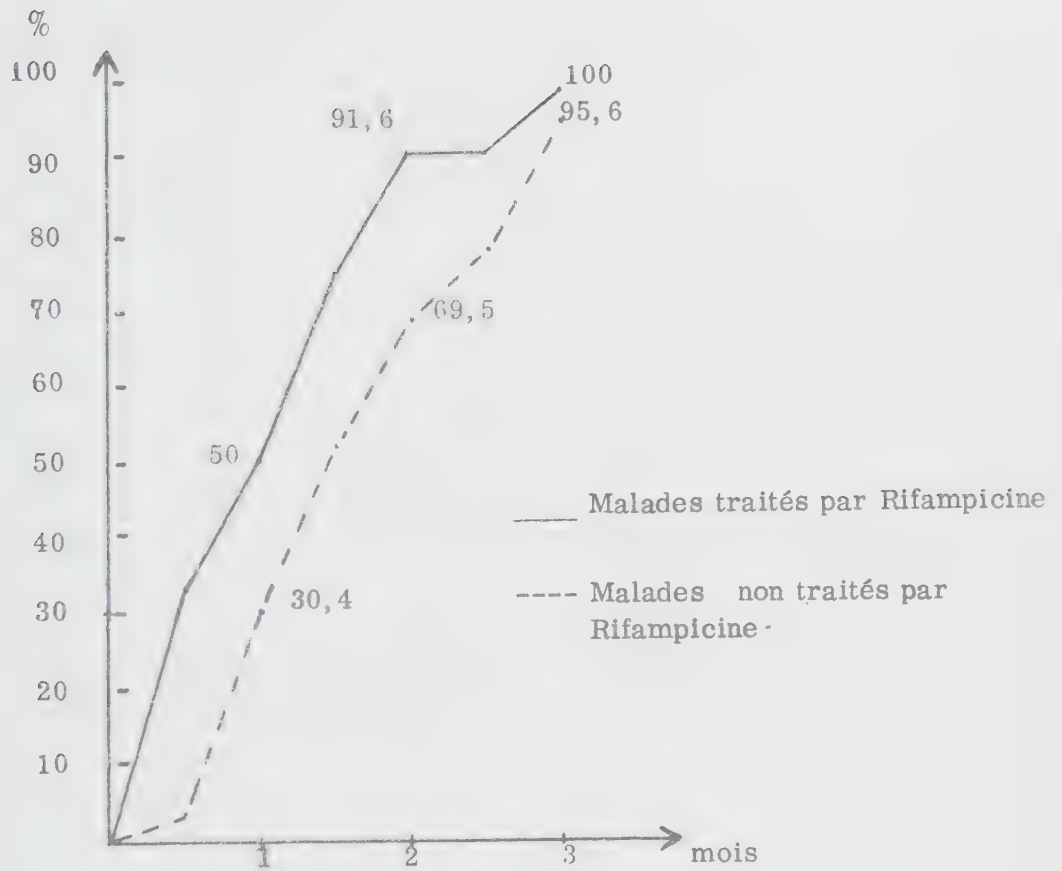


Fig. 7 : Tuberculoses peu étendues

Pourcentages de négativation des malades des groupes I et II.

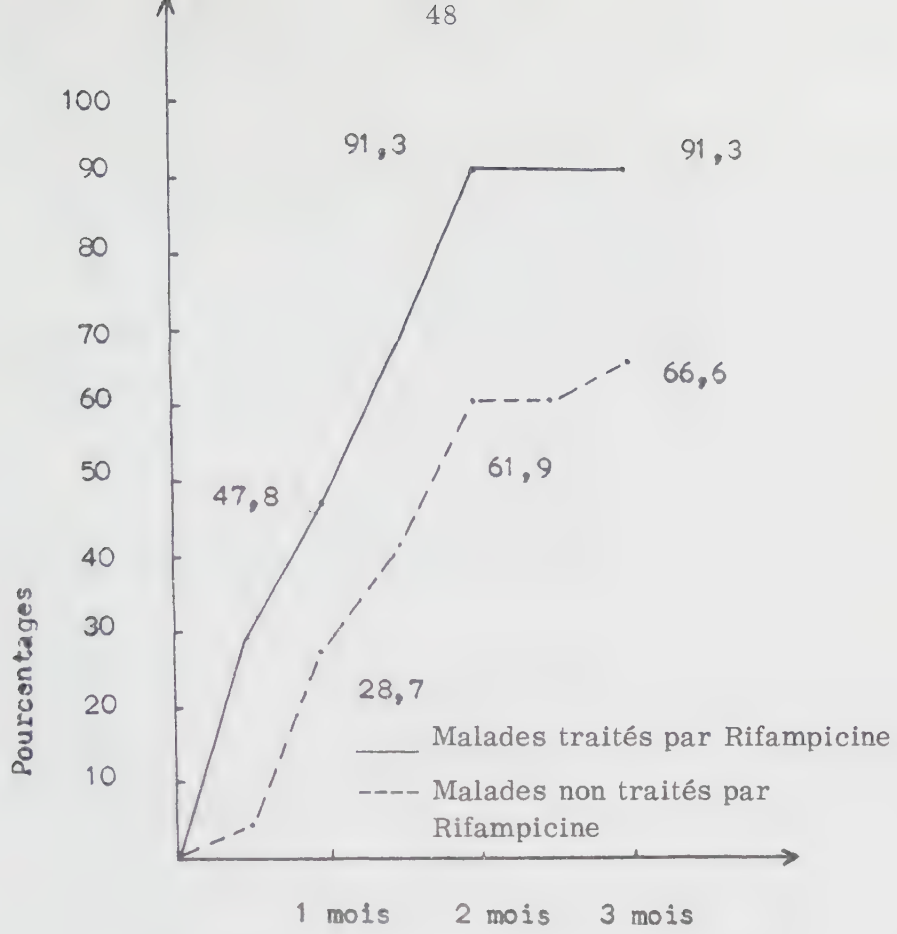


Fig. 8 : Tuberculoses moyennement étendues.
Pourcentages de négativation des malades des groupes I et II.
Culture

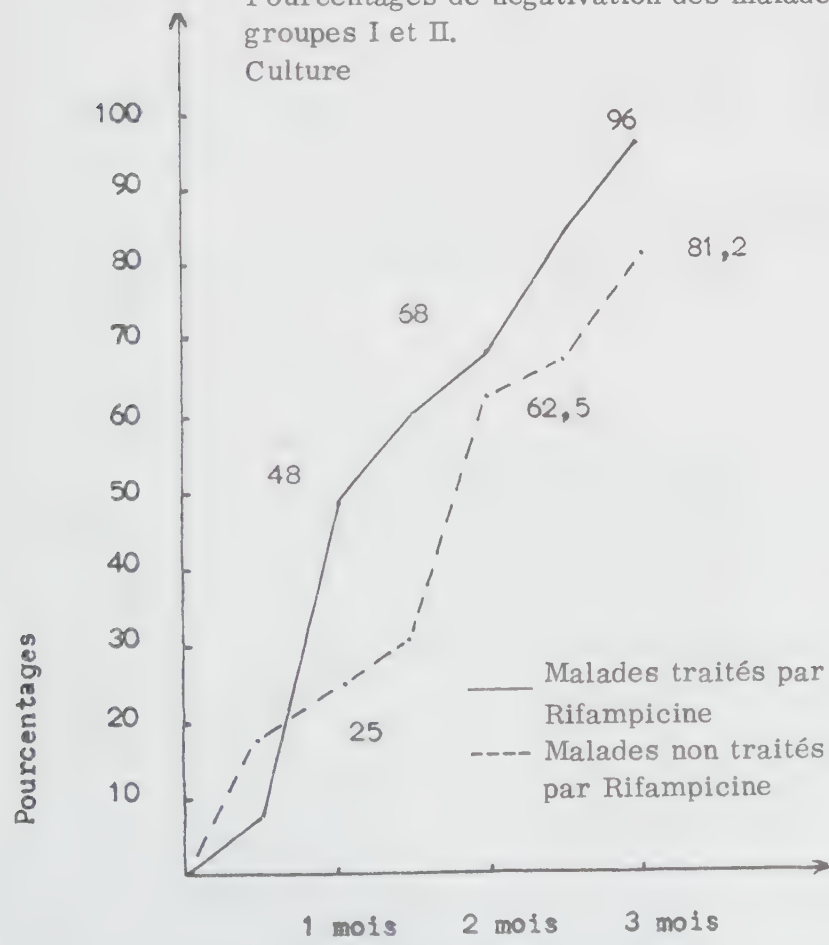


Fig. 9 : Tuberculoses très étendues.
Pourcentages de négativation des malades des groupes I et II.
Culture

Quelle que soit l'étendue des lésions les résultats obtenus sont meilleurs pour les malades traités par RIFAMPICINE.

Pour les lésions de moyennes étendues étudiées au direct la valeur calculée du X^2 est 11 la probabilité est de 5 pour 1000, la différence est significative au direct.

- Comparaison en fonction de l'existence de cavernes.

Les résultats figurent dans le tableau suivant pour l'examen direct.

	GROUPE I			GROUPE II		
	1 mois	2 mois	3 mois	1 mois	2 mois	3 mois
Caverne	58%	70%	87%	9%	45%	72%
Absence de caverne	47%	80%	97%	39%	65%	81%

Les résultats obtenus pour les malades traités par RIFAMPICINE sont toujours supérieurs. La différence n'est pas significative pour les malades ne présentant pas de caverne.

Pour les malades porteurs de lésions excavées la valeur du X^2 est 6,39, la probabilité correspondante est de 4 %, la différence est significative.

En culture.

La différence n'est significative que pour les malades porteurs de cavernes. Le X^2 est égal à 10, la probabilité est de 5 pour 1000.

Les résultats sont reproduits sur les courbes suivantes : (Fig. 10 et Fig. 11).

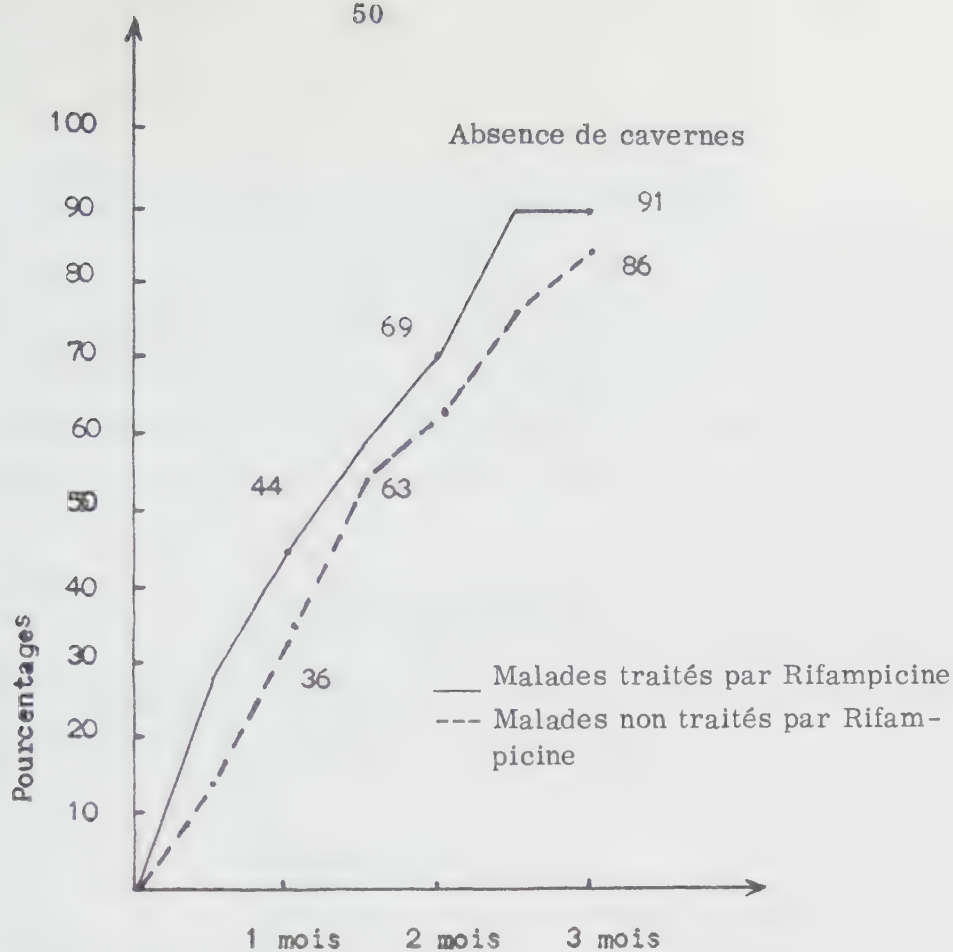


Fig. 10 : Courbes de négativation des tuberculeux non porteurs de cavernes des groupes I et II.
Culture

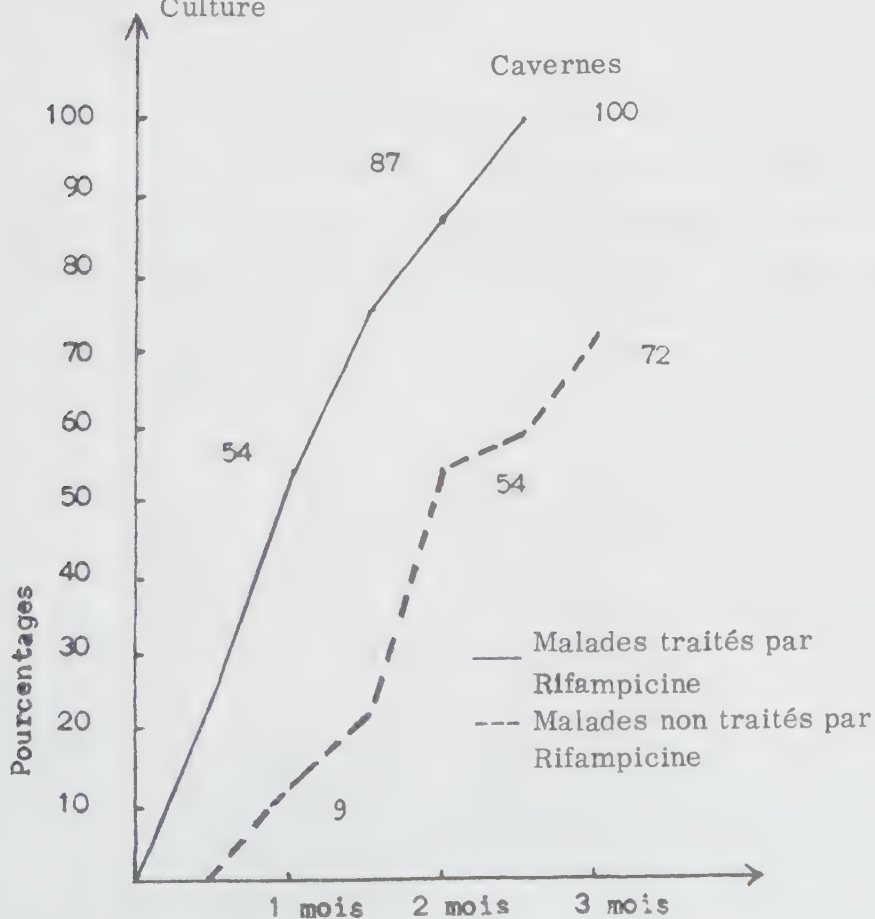


Fig. 11 : Courbes de négativation des tuberculeux porteurs de cavernes des groupes I et II.

2°) RESULTATS SUR LE PLAN SOCIO-ECONOMIQUE

Nous avons recherché si la stérilisation rapide de nos tuberculeux traités par RIFAMPICINE entraînait une réduction importante de la durée d'hospitalisation et une reprise plus précoce du travail. La correspondance que nous avons établie avec les sanatoriums et les dispensaires d'hygiène sociale a permis de mener à bien cette partie terminale de notre enquête.

- Durée d'hospitalisation

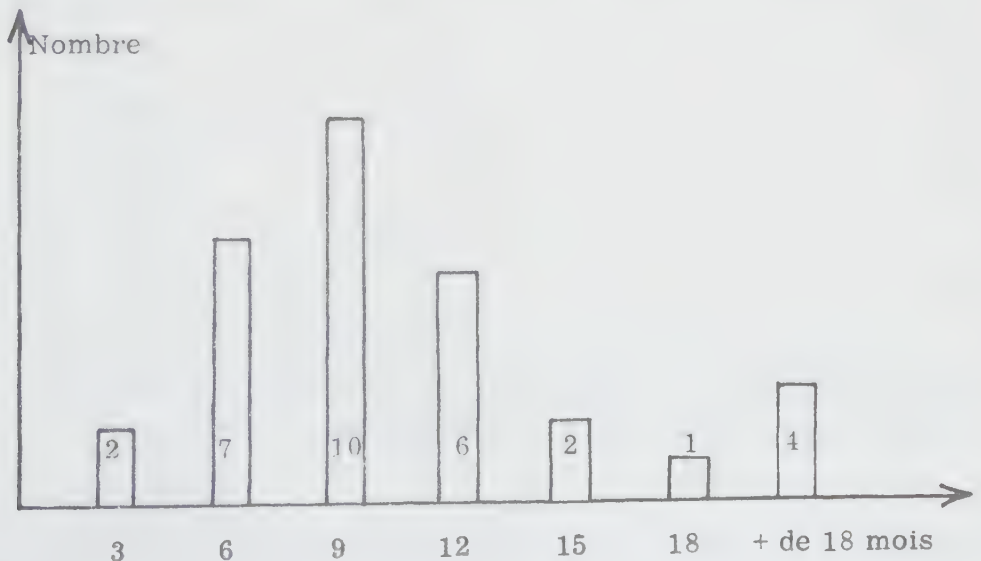
Un certain nombre de nos malades ont poursuivi leur traitement en sanatorium. Certains d'entre eux lors de leur admission étaient déjà négatifs, d'autres étaient encore positifs au direct et à la culture.

Dans le Groupe I :

Les malades envoyés au sanatorium sont rares puisqu'on en compte 11 seulement, soit 18%. 1 est sorti contre avis au bout de 15 jours. Pour les 10 autres la durée du séjour varia de 4 mois à 1 an. La durée moyenne fut de 6 mois.

Dans le Groupe II :

34 malades, soit 56% ont été adressés en sanatorium, 2 sont sortis respectivement après 3 jours et 3 semaines contre avis médical. Les délais de séjour des 32 autres sont schématisés sur la figure suivante :



Nous avons calculé la durée d'hospitalisation qui avait été nécessaire à nos tuberculeux pour se négativer.

Pour le groupe I.

Cette durée exprimée en semaines est de :

- 11 semaines pour les tuberculoses peu étendues.
- 13 semaines pour les formes moyennement étendues.
- 13 semaines pour les formes très étendues.

Elle est de :

- 12 semaines pour les tuberculoses non excavées
- 13 semaines pour les tuberculoses excavées.

Pour le groupe II.

Elle est de :

- 14 semaines pour les tuberculoses peu étendues.
- 20 semaines pour les tuberculoses moyennement étendues.
- 20 semaines pour les tuberculoses très étendues.

De 16 semaines pour les tuberculoses non excavées

De 20 semaines pour les tuberculoses excavées.

La durée d'hospitalisation globale dans nos services plus le séjour en sanatorium est en moyenne de 17 semaines pour les malades du groupe I alors qu'elle est de 38 semaines pour les malades du groupe II.

- Durée de reprise de travail.

Groupe I.

7 malades ont été perdus de vue.

11 étaient retraités.

1 est passé en invalidité.

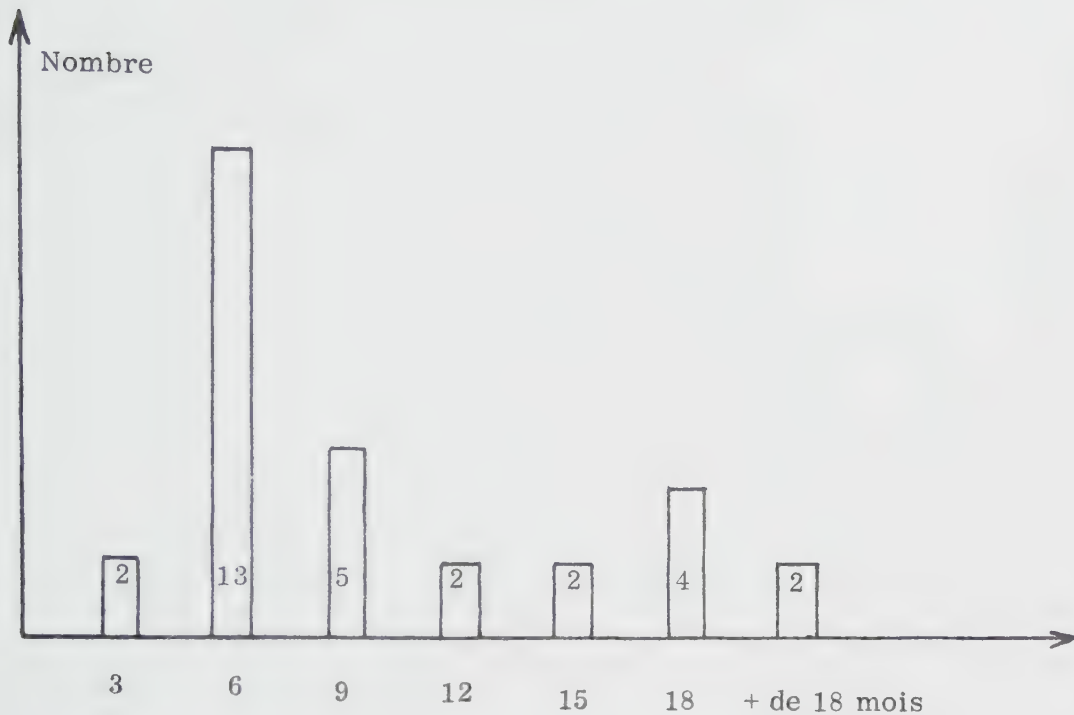
1 était éthylique et a dû être transféré en hôpital psychiatrique.

Il y était encore 24 mois après le début du traitement anti-tuberculeux.

10 sont sans profession, dont 8 femmes âgées de 21 à 50 ans,

et 2 hommes.

30 malades ont repris leur travail dans des délais variables allant de 2 à 24 mois après le début de leur traitement.



2 malades ont déjà repris leur travail après 2 mois.

50 % l'ont repris à 6 mois.

73 % à 12 mois

93 % à 18 mois.

Groupe II.

7 malades ont été perdus de vue.

4 étaient retraités

1 est passé en retraite

4 sont passés en invalidité après 60 ans.

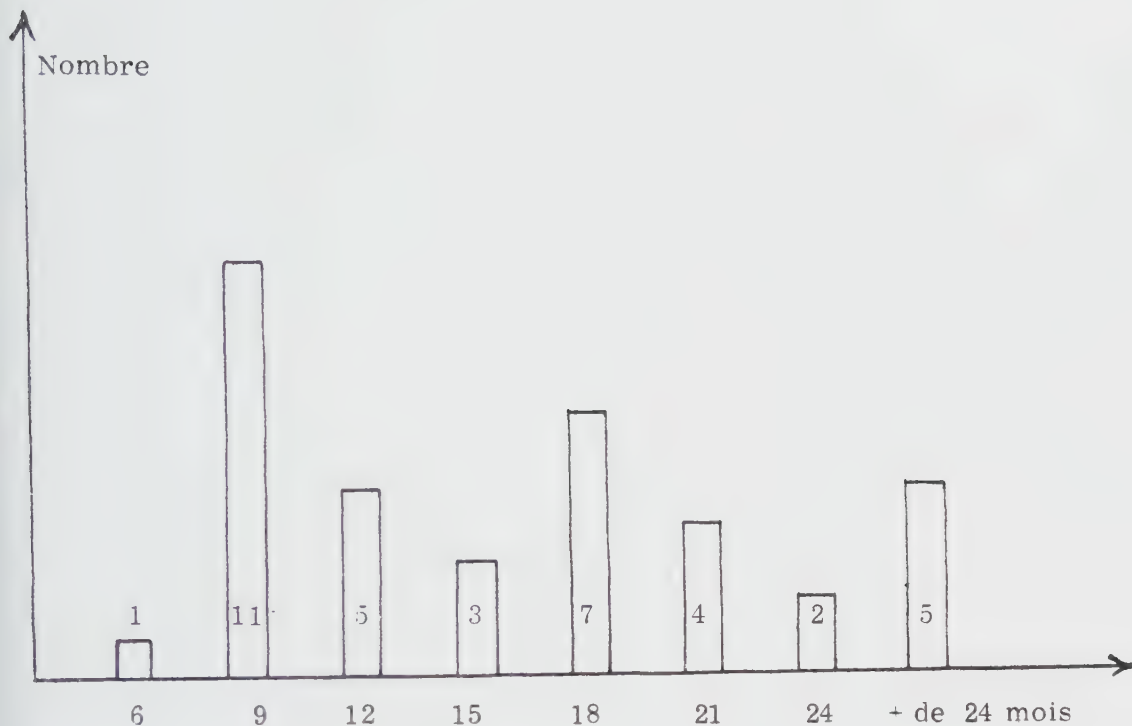
1 était pensionné à 100 %

1 est décédé d'un cancer de l'oesophage.

4 étaient sans profession dont 3 femmes et 1 homme.

38 ont repris leur travail. Un seul a repris avant 6 mois.

5 ont recommencé à travailler après deux ans dont 1 après 4 ans et 4 mois.



2,6% ont repris leur travail à 6 mois, contre 50% dans le groupe I.

44% à 12 mois (73% dans le groupe I)

71% à 18 mois (93% dans le groupe I)

13% n'ont pas encore repris au bout de 2 ans.

Cette réduction de la durée d'hospitalisation d'une part, de la durée de reprise du travail d'autre part, entraîne un allègement considérable des charges de la Sécurité Sociale.

IV - DISCUSSION

L'emploi de la Rifampicine nous a permis d'obtenir 48,3% de négativation au premier mois, 78,3 % au deuxième mois et 95 % au troisième. Ces résultats sont très voisins de ceux publiés par certains auteurs puisque LEVY obtient 51 % de négativation au premier mois, 93 % au troisième, DESPIERRES : 52,5 % et 94,9 % MACQUET : 56,4 % et 94 %.

Ils sont nettement supérieurs à ceux observés après traitement sans Rifampicine où nous obtenons que 26,6% de stérilisation au premier mois, 65 % au deuxième mois et 81,6% au troisième.

L'étude analytique confirme dans l'ensemble la conclusion de l'étude globale. Cependant dans certains cas, la différence entre les délais de négativation des échantillons comparés n'est pas significative ; c'est à dire ne peut être rattachée de façon formelle à l'action de la Rifampicine. Mais un tel fait peut être attribué aux faibles populations constituant certains de ces échantillons.

Si de très nombreuses publications font état de ces résultats remarquables, peu traitent de leur incidence socio-économique. Or les affections tuberculeuses constituent la catégorie morbide qui coûte le plus cher à la Sécurité Sociale ; au moins 20 % du total des prestations servies.

C'est entre 20 et 25 ans que la tuberculose atteint son maximum de fréquence, c'est à cet âge qu'elle coûte le plus cher.

Elle est le plus grand dispensateur de prestations en espèces ; 85 % des dépenses étaient encore il y a quelques années consacrées à un traitement en milieu hospitalier.

De ce fait les dépenses d'hospitalisation pour tuberculose représentaient plus du tiers du total des frais d'hospitalisation couverts par les Caisses. Cela était énorme, hors de proportion avec tout le reste et permet d'apprécier les conséquences économiques que peut avoir une modification de la thérapeutique dans ce domaine.

Il apparaît nettement que l'emploi de la Rifampicine a permis de réduire la durée d'hospitalisation et la durée d'indisponibilité. Cinquante pour cent de nos malades traités par Rifampicine ont déjà repris leur travail au 6^e mois et 73 % au 12^e mois alors que dans les mêmes délais il n'y en a que 2,6% et 44 % chez les tuberculeux ayant reçu des traitements classiques.

Chez ce dernier groupe 29 % des malades n'ont pas encore repris leur travail 17 mois après le début de leur traitement. Les conséquences d'une telle indisponibilité sont extrêmement néfastes. En effet, certains individus éprouvent d'autant plus de difficultés à se remettre au travail qu'ils se sont reposés plus longtemps, certains s'adaptent tellement à leur condition de malade qu'ils peuvent difficilement en sortir.

Cette question du repos reste à l'ordre du jour. Le Professeur KREIS s'est acharné à montrer que la notion d'efficacité de repos était critiquable. Il admet que celui-ci reste nécessaire pour les malades dont l'état général est profondément altéré, mais qu'il est inutile pour les autres.

La remise au travail dès le 45^e jour de tuberculeux négatifs n'entraîne pas plus d'échec, à condition bien entendu que le traitement soit correctement poursuivi. Cependant beaucoup de phthisiologues continuent à observer un repos de un à plusieurs mois, celui-ci restant fonction de chaque cas particulier.

Quant au séjour sanatorial, de plus en plus réduit ces dernières années, il n'apparaît plus nécessaire aujourd'hui que pour une certaine catégorie de sujets ; associaux, tarés, alcooliques incapables de poursuivre sérieusement leur traitement à domicile.

La réduction du séjour hospitalier et de la durée d'indisponibilité, permet de réduire les prestations servies par la Sécurité Sociale et de diminuer considérablement le coût social de la maladie.

Tous ces malades ont reçu un traitement continu, un an et demi après le relevé des derniers cas nous n'avons encore observé aucune récurrence. Ce type de traitement est-il supérieur au traitement intermittent ? Des travaux sur les traitements intermittents laissent à penser que ceux-ci pourraient être de même efficacité que les traitements continus. Ce mode de traitement qui consiste à administrer la Rifampicine seulement 2 ou 3 jours par semaine convient très bien aux pays sous développés. Il suscite encore la méfiance en France d'autant plus qu'un recul suffisant pour apprécier l'incidence des rechutes à distance reste nécessaire.

Or, un traitement intermittent aurait un avantage financier incontestable, car l'un des problèmes essentiels reste le prix élevé du produit.

La Rifampicine étant plus onéreuse que n'importe quelle autre médication classique, son utilisation augmente considérablement le coût pharmaceutique d'un traitement anti tuberculeux.

Cependant, PARROT a montré que la réduction du séjour hospitalier permettait de compenser largement l'augmentation du coût pharmaceutique pour la période correspondant à l'hospitalisation.

Il semble bien qu'une conclusion analogue soit également vraie pour la durée totale du traitement, si en plus de la réduction du coût hospitalier, on fait intervenir celle du coût social.

D'autre part, la réponse à certains problèmes comme ceux concernant le type et la durée totale du traitement ne manquerait certainement pas d'avoir une incidence supplémentaire sur le coût total de la maladie.

V - APPENDICE

Principales caractéristiques des malades du
GROUPE I

NOM DES MALADES	ÉTENDUE			caverne	traitement	résistance	délais de négativation	
	peu étendue	moyennement étendue	très étendue				direct	culture
Mohamed			+	C	PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes	Trécator	75 jours	75 jours
Youssef		+			Streptomycine INH Rifampicine Ethambutol	S	15	15
Youssef	+				Streptomycine INH Rifampicine Ethambutol	S	15	15
Youssef		+		C	PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol	PAS	75	60
Youssef		+			PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol	S	45	45
Youssef		+		C	Streptomycine INH Rifampicine Ethambutol		30	15
Youssef		+		C	PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol	S	60	60
Youssef			+	C	PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol Corticoïdes		45	30
Youssef - Pierre			+		INH, Rifampicine Ethambutol	S	45	45
Youssef	+				Streptomycine INH Rifampicine		15	15
Youssef - Pierre		+		C	PAS Streptomycine INH Rifampicine	S	30	30

			+		PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes	S	30	30
d		+		C	PAS, INH Rifampicine Ethambutol	S	15	15
			+		Streptomycine INH Rifampicine	Trécator	90	90
d	+			C	Streptomycine PAS Rifampicine Ethambutol Trécator	S	15	45
			+	C	PAS, Streptomycine INH Rifampicine		30	30
ne			+		PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes		30	30
		+			Streptomycine INH Rifampicine		30	6 m. 1/2
e			+		PAS, Streptomycine INH Rifampicine	S	30	30
++		+			Streptomycine, INH Rifampicine Ethambu tol	S	60	30
		+		C	PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol		15	15
			+	C	INH, Rifampicine Ethambutol Cyclosésine	S	15	30
	+				PAS, Streptomycine INH Rifampicine		15	30
		+			INH Ethambutol Rifampicine	S	45	150

	+				INH Ethambutol Rifampicine	Trécator	60	75
			+	C	PAS Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes	Trécator	30	30
		+			Streptomycine, INH Ethambutol Rifampicine	S	30	30
s		+		C	PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Trevintix Ethambutol	Trécator	75	45
.. e		+		C	Streptomycine, INH Rifampicine	S	120	60
.. al			+		Streptomycine, INH Rifampicine	S	15	15
ine			+		PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol Corticoïdes	S	30	90
..	+			C	Streptomycine, INH Ethambutol Rifampicine	Strepto	30	75
			+		PAS, Streptomycine INH Rifampicine	S	75	75
.. le		+			PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes	Trécator	60	60
.. mo		+			Streptomycine INH Rifampicine		45	45
..		+			PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes	S	90	60
.. le			+	C	Streptomycine, INH Rifampicine Ethambutol		105	30

..		+			INH Rifampicine Ethambutol	S	30	30
arie								
..		+		C	INH Streptomycine Rifampicine	S	15	15
			+	C	INH Rifampicine Ethambutol	Trécator	75	75
r								
..			+		PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol Corticoïdes	Trécator	45	45
es								
...			+	C	INH, Trévintix Rifampicine Ethambutol	INH	105	45
cis								
...			+	C	Streptomycine INH Rifampicine		15	30
re								
...			+		PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes	Strepto. Trécator	30	75
re								
H...	+				PAS, Streptomycine INH Rifampicine		15	15
rice								
...			+	C	INH, Streptomycine Ethambutol Rifampicine		15	15
is								
...				C	PAS, INH Streptomycine Rifampicine		45	45
...	+							
tial								
...			+		PAS, Streptomycine INH Rifampicine	S	45	90
ecka								
...			+		Streptomycine, INH Rifampicine Ethambutol Corticoïdes		60	15
tave								

UE...			+		INH Rifampicine Ethambutol	S	45	105
ngèle								
AL...		+			PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Ethambutol	Strepto. Etham.	60	45
enée								
EL...			+		PAS, Streptomycine INH, Rifampicine Corticoïdes		30	30
ocelyne								
ER...			+		Streptomycine, INH Rifampicine Ethambutol	S	90	60
adia								
AS...		+			INH, Trévintix Rifampicine	S	45	45
iolette								
EN...	+			C	Streptomycine, INH Rifampicine Ethambutol	S	30	45
érard								
IN...		+			INH, Rifampicine Ethambutol		15	15
ucien								
IT...	+			C	Streptomycine, INH Rifampicine Ethambutol	S	30	15
ean								
AC...	+				Streptomycine, INH Rifampicine	Trécator	150	30
atherine								
AR...	+				Ethambutol Rifampicine Trévintix	Strepto.	15	90
aniel								
UN...			+		Streptomycine, INH Rifampicine Ethambutol	S	75	60
enri								

S = BK sensible aux antibiotiques employés.

Caractéristiques des malades
du GROUPE II

MALADES	ETENDUE			caverne	TRAITEMENT	Résis- tance	Délais de négativisation	
	peu	moy ^t	très				direct	culture
A... rcel		+			PAS, Streptomycine Trécator, INH Corticoïdes		3 m.	1 m.
A... ard		+		C	Streptomycine, INH Ethambutol Corticoïdes	S	1 m 1/2	1 m 1/2
R... in			+		Trécator, INH Kanamycine Ethambutol	S	1 m	1 m 1/2
A... rre	+			C	Streptomycine INH Trécator		1 m	1 m 1/2
C... rcel	+				PAS, Streptomycine INH Corticoïdes	S	2 m	2 m
N... elkader		+		C	Trécator Cyclosérine INH, Streptomycine Corticoïdes	INH Trécator Strep.	15m	15m
N... rcel			+		INH, Streptomycine Trécator Corticoïdes		6 m 1/2	6 m 1/2
N... ge	+				Trécator Streptomycine INH		1 m	1 m 1/2
R... lré			+	C	Streptomycine, PAS INH Corticoïdes	S	7 m	7 m
O... ude	+				PAS, Streptomycine INH Trécator		2 m	1 m 1/2
U... ul	+			C	PAS Streptomycine INH		1 m	2 m

BOY...	+				PAS, Streptomycine INH Corticoïdes	S	15j	1 m
Maurice								
BRI...		+			PAS, Streptomycine INH Trécator		5	5
Jacques								
CAG...			+	C	PAS INH Streptomycine	S	2	2
René								
CHA...			+	C	PAS Streptomycine INH	S	2	2
Daniel°								
CHA...	+				PAS INH Streptomycine	S	1	1
Alain								
DEE...			+		PAS Streptomycine INH	S	4	1
Ernest								
DES...		+		C	PAS, Streptomycine INH Trécator	S	4	4
Martial								
DIE...			+		PAS, Streptomycine INH, Cyclosérine Corticoïdes	S	2 1/2	2 1/2
Emile								
DRO...		+			PAS, Streptomycine INH, Trévintix Corticoïdes	Cyclosé- rine	5 1/2	5
Martial								
DUB...	+				Streptomycine, INH PAS Trécator	S	15j	3m
Francis								
DUF...	+				PAS Streptomycine INH		1m	1m 1/2
René								
DUP...		+			PAS, Streptomycine INH, Ethambutol Corticoïdes		2m	2m
Maurice								
FER...		+			PAS, Streptomycine INH, Trécator Corticoïdes		1m 1/2	1m 1/2
Alphonse								

FON ... Paul			+	C	PAS, Streptomycine INH Corticoïdes	S	3m	3m
FOU... Charles	+				PAS, Streptomycine INH Trécator	S	1m 1/2	2m
FRA... Paul			+	C	PAS, Streptomycine INH Corticoïdes	S	2m 1/2	2m
FRA... Fernand	+				PAS Streptomycine INH	S	1m 1/2	1m 1/2
FRE... Désiré			+		PAS, Streptomycine INH, Ethambutol Trécator, Corticoïdes	S	15j	15j
GILL.. Gilbert			+		PAS, Streptomycine INH Trécator	S	2m	2m
GRE... Rémy		+		C	PAS, Streptomycine INH, Ethambutol Corticoïdes		2m 1/2	2m
IMM... Gilbert		+			PAS, Streptomycine INH Cyclosérine	S	3m	3m
JOL... Roger	+				PAS, Streptomycine INH Corticoïdes		1m	1m
JOS... Ludovic			+		PAS, Streptomycine INH Trécator	Cyclosé- rine	4m	3m
LAN... Michel	+				PAS Streptomycine INH		15j	15j
LAU... Marcel	+				PAS Streptomycine INH	S	1m	1m
LEG... Eugène			+		Streptomycine INH, Ethambutol Corticoïdes	Trécator	1m	15j

LEG... Hubert		+			PAS, Streptomycine INH	S	1m 1/2	15j
LEL... Jean-Marie	+			C	PAS, INH Streptomycine Trécator	S	2m	3m 1/2
LEP... Robert	+			C	PAS, Streptomycine INH Cyclosérine	S	3m	3m
LES... Francis		+		C	PAS, Streptomycine INH Piazoline	S	2m	1m
LOB... Roger			+		PAS, Streptomycine INH Corticoïdes		15j	15j
MAI... Marie-Louise		+		C	PAS, Streptomycine INH Ethambutol		4m	3m 1/2
MAL... André		+		C	PAS, Streptomycine Ethambutol Corticoïdes		4m	1m
MAQ... Roland		+			PAS Streptomycine INH	S	1m	1m
MAR... Jacques	+				PAS Streptomycine INH	S	2m	1m
MEU... René		+			PAS, Streptomycine INH Trécator	Cyclosé- rine	7m	7m
MIC... Charlotte	+			C	PAS, Streptomycine INH Ethambutol	S	2m 1/2	2m 1/2
PAR... Louis	+			C	PAS, Streptomycine INH Trécator	S	2m	1m 1/2

PEL...		+			PAS, Streptomycine INH, Trécator Ethambutol Corticoïdes	S	1m	1m
Maurice								
PER...		+			Streptomycine INH Ethambutol		2m 1/2	2m
Léon								
PER...			+		PAS, Streptomycine INH, Piazoline Corticoïdes	S	3m	3m 1/2
Manuel								
PIC...	+			C	PAS, Streptomycine INH, Trévintix Corticoïdes	Strepto- mycine	2m	3m
Jean								
PIC...		+		C	PAS, Streptomycine INH, Ethambutol Corticoïdes	PAS, INH Cyclosé- Trécator	2m 1/2	2m
Paul								
RAM...	+			C	PAS, Streptomycine INH Cyclosérine		1m 1/2	2m
Archymiro								
RON...			+		PAS, Streptomycine INH, Ethambutol Corticoïdes	Strepto- mycine	3m	2m
Roger								
VAN...		+		C	PAS INH Streptomycine	S	4m	3m 1/2
Alexandre								
VAS...	+				Streptomycine, INH Ethambutol Corticoïdes		1m	2m 1/2
Victor								
VAS...	+				PAS, Streptomycine INH Ethambutol	Strepto- mycine	4m	3m
Yvonne								
YVE...		+			PAS Streptomycine INH		1m 1/2	1m 1/2
André								

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de montrer, que les délais de négativation obtenus chez les tuberculeux traités par Rifampicine associée à d'autres antibiotiques sont nettement plus courts que ceux obtenus chez des malades traités par des associations classiques, et que l'utilisation de ce produit puissamment bactéricide aboutit à la stérilisation de l'expectoration de la plupart des tuberculeux en trois mois.

Ces résultats remarquables ont des incidences socio-économiques considérables dont les principales sont une réduction du séjour hospitalier, une réinsertion familiale et professionnelle rapide et une diminution du coût social de la maladie.

Ils remettent aujourd'hui en question certaines modalités anciennes du traitement de la tuberculose.

L'hospitalisation ne reste nécessaire que pour permettre l'isolement des sujets bacillifères et acquérir une certaine routine dans la prise des médicaments.

Le repos peut être considérablement réduit puisqu'il intervient peu dans la guérison à côté des antibiotiques.

La cure sanatoriale ne s'adresse plus qu'aux sujets vivant dans des conditions précaires pour qui elle est la seule chance de traitement correct dans des conditions matérielles convenables.

Par contre ils ne doivent pas faire oublier certaines règles du traitement anti tuberculeux et en particulier la nécessité d'un traitement d'attaque par trois antibiotiques dont l'activité doit être contrôlée par antibiogramme.

Une association communément employée en traitement de départ est celle de Rifampicine-INH-Streptomycine, cependant compte tenu de la fréquence élevée de la résistance primaire à ce dernier antibiotique, il est préférable de lui substituer l'Ethambutol.

Après le troisième mois si les examens bactériologiques sont négatifs le traitement peut être réduit à 2 antibiotiques actifs : Rifampicine INH ou INH-Streptomycine pour une durée de 3 à 6 mois. Ensuite un seul antibiotique suffit.

Quant à la durée totale du traitement nous pensons, comme beaucoup d'auteurs, qu'elle pourra être raccourcie, mais qu'un recul suffisamment long s'impose avant de prendre une position définitive, car il ne faut pas oublier que la mortalité et la morbidité par tuberculose restent très importantes dans notre pays, 2 à 3 fois supérieures à celles de nos voisins.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBAREDE J. L. , DUFFAUT M. , FOURNIE C. , DELAUDE A.

Etude d'un groupe de malades traités par la Rifampicine depuis plus d'un an.

Revue Tuberculose et Pneumologie Paris, 1970, 34, n°5, 683-697

- 2 - ARIOLI V. , PALLANZA R. , EURESZ S. , CARNITI G.

Rifampicin : a new rifamycin. I. Bacteriological studies.

Arzneimittel-Forsch. , 1967, 17, 523.

- 3 - AUGIER J. , PARROT R. , GILLET P.

Fréquence et signification des bacilloscopies positives en fluorescence associées à des cultures négatives au cours de traitements à base d'Isoniazide ou de Rifampicine chez des tuberculeux traités en sanatorium.

Acta. Tuberc. Pneumol. belg. 1969, 60, 417.

- 4 - AUGIER J. , PARROT R. , MARCHAL G. , GILLET P.

Evolution bactériologique comparée chez deux groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de Rifampicine, l'autre par une association à base d'INH.

Rev. Tub. et Pneumol. 1969, 33, 414-424.

- 5 - BABINET C. , CONDAMINE H.

Mutants résistants à la Rifampicine modifiés dans leur D.N.A. - R.N.A. Polymerase.

C.R. Acad. Sci. (Paris), 1968, 267-231.

- 6 - BAILLET, PARIENTE, VERGOZ.

La RIFAMPICINE , antituberculeux majeur (le forum)

Concours médical 91, 18, 3 735-3 736, 1969.

7 - BARIFFI F., DI FILIPPO A., MARINELLI M.

L'attività terapeutica della rifampicina nei processi cronici della tubercolosi polmonare.

Arch. Tisiol., 1968, 23, 355.

8 - BARONI V.

Trattamento della tbc polmonare con rifampicina.

G. Ital. Mal. Torace, 1969, 23, 2 suppl., 66.

9 - BARONTIA, et LUKNOVICH N.

A pilot trial of rifampicin in tuberculosis.

Tubercle (Lond. Juin 1968, 49, 2, 180-186).

10 - BARRE E., DANRIGAL A., DE LABARTHE B., TREGUER F., CLAVIER J., SUBILEAU C.

Rapport d'expérimentation clinique de la rifampicine dans le traitement de 50 tuberculoses évolutives authentifiées.

Ouest. Méd. 1970, 23, 641.

11 - BAUDENS J.G., CHABBERT Y.A.

Rifampicine : bactéricidie et bactériopause.

Path. et Biologie, 1969, 17; 391.

12 - BENOIT J.

La Rifampicine : Bilan de son activité antituberculeuse.

Thèse Lille, 1971.

13 - BERGAMININ, FERRARIO A. et FOWST G.

Considérations sur l'emploi de la rifampicine dans la tuberculose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.

Rev. Tuberc. et Pn. (Symp. Rifadine), T. 33bis, 1969, 295.

- 14 - BERNADOU M., CHOMY P., FREOUR P., BOLINELLI J., WANOU J. J.

La Rifampicine. Premiers résultats dans le traitement des tuberculoses pulmonaires.

Bordeaux méd., 1970, 3, 1855.

- 15 - BOUANCHAUD D. H. ; ACAR J. F.

Résistance à la Rifampicine : Observations "in vitro" et "in vivo"
Path. et Biologie 1969, 17, 763.

- 16 - BOURGEOIS P., et SCHIPMAN CL.

Traitement d'attaque et traitement de relais de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine.

Rev. Tuber. (Paris) 1969, 33 bis, 243.

- 17 - BOURGEOIS P.

Conceptions nouvelles sur le traitement curatif de la tuberculose pulmonaire.

Cahiers Médecine, 11, 3, 251-255, 1970.

- 18 - BRICCARELLO L., FERRARO U.

Prime esperienze cliniche con rifampicina in monoterapia nella tubercolosi polmonare recente.

G. Ital. Mal. Torace, 1969, 23, 2, suppl., 75.

- 19 - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N. et TOBE F. M.

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
A propos de 40 observations.

Rev. Tub. Pneumol., 1969, 33 bis, 173-176.

- 20 - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N., TOBE F. M.

Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine
Rev. Tuberc. (Paris) 1969, 33, 211.

21 - BROUET G.

Rapport d'expertise clinique de la Rifampicine.

Paris, octobre 1968 (non publié).

22 - BROUET G., MODAI J., VERGEZ P.

Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie. Etude des taux sériques.

Rev. Tuberc. (Paris) T. 33, 1969, 27.

23 - BROUET G.

L'expérience française de la RIFAMPICINE.

Journal Médical Maroc. 5, 12, 659-675, 1969.

24 - BROUET G.

L'expérience française de la Rifampicine. Actes de la 20e conférence internationale de la tuberculose.

New York, sept. 1969, Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose, 1970, 43, 64-75

25 - BROUET G.

Problèmes thérapeutiques d'actualité. II. Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques. Critères d'activité.

XVIe congrès national de la tuberculose et des maladies respiratoires.

Bordeaux, 1970, Masson et Cie Edit., 163-200.

26 - BRUN J., KALB J.C., PERRIN M., et FAUGERAT.

Nouveaux antibiotiques majeurs : Ethambutol et Rifampicine.

Journées lyonnaises de Médecine 1969.

27 - CANETTI G., RIST N., et GROSSET J.

Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Méthodologie, critères de résistance, résultats, interprétation.

Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1963, 27, p. 217.

28 - CANETTI G., LE LIRZIN M. et PORVEN G.

Comparaison entre la Rifampicine et l' Isoniazide : dilutions inhibitrices minimales du sérum de l'homme aux doses thérapeutiques habituelles.

Rev. Tuberc. et Pneumo., 1969, 33 bis, p. 91-94.

29 - CANETTI G., PARROT R., PORVEN G., et LE LIRZIN M.

Le taux de Rifampicine dans le poumon et dans les lésions tuberculeuses de l'homme.

Acta Tuberculosis et pneum. Belgica - 1969, n° 3-4, 315-322.

30 - CANETTI G., KACZMIERZAK A., LE LIRZIN M.

Un classement des drogues antituberculeuses selon les taux sanguins chez l'homme.

Rev. de Tube. et Pneumo. (Paris) 1971, 35, n° 1, 5-38.

31 - CANETTI G., LE LIRZIN M., GAY PH., THIBIER R., KREIS B., et GROSSET J.

La résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France. Troisième rapport du centre d'études sur la résistance primaire : années 1966-1970.

Rev. Tuberc. et Pneumol (Paris), t. 36, 1972, 337-356.

32 - CAPUTO V.

Osservazioni sull'azione della rifampicina nelle broncopatie aspecifiche in corso di tubercolosi polmonare cronica.

Riv. Pat. Clin. Tuberc., 1969, 42, 342.

33 - CAROLI J. et Coll.

Les ictères de la rifampicine

Hôpital St-Antoine, Colloque du 10 Octobre 1970.

34 - CHABBERT Y.

Expertise pharmacologique et bactériologique de la Rifampicine.
Bull. Inst. Pasteur, 1967 (non publié).

35 - CHARPIN, ROUTIER et coll.

Etude clinique et thérapeutique de la rifampicine (à propos de
120 tuberculeux traités en association antibiotique).
Lyon-méditerranée médical. 45, 75-89, 1969.

36 - CHATAIGNEAU, TONDUT

Premiers résultats de la RIFAMPICINE dans le traitement de la
tuberculose pulmonaire à Dakar.
Afrique médical 8, 74, 819-821, 1969.

37 - CHEVREL B.

Rifampicine et foie.
La presse Médicale, 1971, 79, 1911-1912.

38 - CHORTIS P.

Osservazioni sull'attività terapeutica della rifampicina nei processi
tubercolari estesi cronici con B. K. resistente all'isoniazide e strep-
tomicina.
Riv. Pat. Clin. Tuberc., 1969, 42, 335.

39 - CIANGAGLINI E., DEGLI ATTI S., MANNA O.

Osservazioni cliniche sull'impiego della rifampicina nella tubercu-
losi polmonare cronica.
Riv. Pat. Clin. Tuberc. 1969, 42, 344.

40 - CLARK J., WALLACE A.

The susceptibility of mycobacteria to Rifamide and Rifampicin.
Tubercle (Lond.), 1967, 48, 144.

- 41 - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C.
et BARIETY M.

56 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association
Rifampicine-Isoniazide selon une expérience codifiée.

Rev. Tuberc. et Pneumol. (Paris), T. 33, n°2, mars 1969, 145.

- 42 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M.

Les taux plasmatiques de Rifampicine (étude des corrélations cliniques et biologiques sur 440 dosages).

Rev. Tuberc. et Pneum. (Symp. Rifadine), T. 33bis, 1969, p. 97.

- 43 - CONSTANS P., PARROT R., COURY C.

La négativation bactériologique et l'évolution anatomique dans les
pièces pulmonaires après traitement par la RIFAMPICINE d'une
durée inférieure à 10 mois (10 cas).

Revue de la Tuberculose et de Pneumologie. 34, 4, 511-518, 70.

- 44 - COURY Ch. CONSTANS P., PARROT R., et BARON A.

Résultats du traitement par Rifampicine-Isoniazide chez 100 tuberculeux à bacilles sensibles en expérimentation contrôlée pendant 6 à 24 mois.

Rev. Tub. Pneumol., 1970, 34, 688-697.

- 45 - CURCI G., NINI A., SCOLES E.

Quelques recherches sur la pharmacokinétique de la Rifampicine.

Rev. Tuberc. Pneumol., 1969, 33 bis, 81-90.

- 46 - DADDI G., CORNIA G., GRASSI C., PERNA G., SCARPAZZA G.

Prime osservazioni sull'attività della rifampicina per via orale
nella tubercolosi polmonare cronica.

Giorn. ital. Mal. Torace, 1967, 21, 131.

- 47 - DADDI G. et LUCCHESI M.

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose à mycobactéries
polyrésistantes. Observations cliniques et de laboratoire.

Acta. Tuberc. Pneumolog. belg. 1969, 60, 442.

- 48 - DECROIX G. , KREIS B. , SORS C. , BIREMBAUM J. , LE LIRZIN M. ,
CANETTI.

Etude comparative du traitement de la tuberculose pulmonaire par
l'association rifampicine-isoniazide administrée quotidiennement
ou deux fois par semaine pendant une année.

Revue de la Tuberc. et de Pneumo. , 1971, T. 35, n° 1, 39-54.

- 49 - DELAUDE A. , MONNIER J. , ALBAREDE J. L. , BOURSE R. et PUEL M. J.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Premiers résultats.

Rev. Tub. Pneumol. , 1969, 33bis, 155-162.

- 50 - DEL FABRO V. , RIVA A.

Trattamento della tubercolosi polmonare cronica con rifampicina.
Primi risultati.

Tavola Rotonda sulla Rifampicina nella Infezione Tubercolare,
Venezia, 5 ottobre 1968, 26.

- 51 - DESPIERRES G. , GIGNOUX L.

Essai clinique de la rifampicine.

Rev. Tuberc. (Paris), 1969, 33 bis, 345.

- 52 - DESPIERRES G. , BONNET P. A. , PHELIP H. ,

La place de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pul-
monaire.

Le journal de Médecine de Lyon, n° 1210, juin 1971, 893-903.

- 53 - DE STEFANO G.

Risultati dell'impiego clinico della rifampicina.

Riv. Pat. Clin. Tuberc. , 1969, 42, 354.

54 - DESTEXHE G. E.

Reprise de traitement par la rifampicine de cas résistants de tuberculose pulmonaire.

Acta. Tuberc. Pneumol. belg. 1969, 60, 501.

55 - DEVULDER B., MARTIN J. C., et TACQUET A.

Activité in-vitro et in-vivo de la Rifampicine sur les mycobactéries dites atypiques.

Symposium LEPETIT - PELLEMBERG (10 mars 1969)

56 - DIEU J. C., ADENIS-LAMARRE F., BITAR M. et DABBAGH M.

La rifampicine dans le traitement des formes ganglio-pulmonaires de la tuberculose initiale du nourrisson et de l'enfant.

Rev. Tub. Pneumol. 1970, 34, 320-321.

57 - DIEUDONNE P., BRU M., TARDIEU P. et GATINEAU Y.

Utilité de la Rifadine dans la tuberculose chronique en milieu sanatorial.

Rev. Tuber. et Pneumol. (Symp. Rifadine), T. 33bis, 1969, 279.

58 - DORMER B. A.

Studies of therapy in tuberculosis. I. Rifampicin versus streptomycin sulphate.

Med. Proc., 1969, 26, 263.

59 - DUMON G., BROUILLET-GABRIEL M. T., DUMON J. F.

Considérations sur 58 observations de tuberculeux traités par la Rifampicine.

Rev. Tuberc. (Paris), 1969, 33bis, 243.

60 - DURIGATO S.

Esperienze cliniche con la rifampicina nella terapia della tubercolosi polmonare.

Primi 25 casi trattati in monoterapia.

Tavola Rotonda sulla Rifampicina nella Infezione Tubercolare,
Venezia, 5 ottobre 1968, 30.

61 - ENGBAEK H. C. , VERGMANN B.

Rifampicin in the treatment of drug-resistant tuberculosis. A report on 13 patients with pulmonary and one patient with renal disease.
Scand. J. Resp. Dis. , 1970, 51, 11.

62 - ESPIE J.

Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. et Pneum. (Symp. Rifadine), T 33 bis, 1969, 306.

63 - FABBRONCINI V.

Sull'efficacia comparativa del trattamento con rifampicina o con INI di cavia inoculate con microcariche bacillari ripetute.
Arch. Tisiol. , 1968, 23, 435.

64 - FASANO E.

La rifampicina nei processi tubercolari cronici del polmone già trattati con altre terapie.
G. Pneumol. , 1968, 12, 342.

65 - FAVEZ G. , et WILLA Cl.

Observations préliminaires sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tub. Pneumol. , 1969, 33 bis, 199-206.

66 - FAVEZ G. et WILLA CL.

Premier bilan provisoire du traitement des rechutes de la tuberculose pulmonaire active par la Rifampicine, l'Ethambutol et la Thiocarlide associés.

Acta, Tuberc. Pneumo. belg. 1969, 60.-496.

67 - FORTUNI M., CICOGLA A., PRINCIOGNA M., VAGNI E., GROSSHOLZ G.

Primi risultati del trattamento della tubercolosi polmonare con rifampicina.

Riv. Tuberc., 1968, 16, 290.

68 - FREOUR P., BERNADOU M., BOLINELLI J., WANON J.J.

Rifampicine Isoniazide (et Streptomycine).

Rev. Tuberc. Pneum. (Paris), 1970, 34, n°5, 698.

69 - FURESZ S.

Chemical and biological properties of rifampicin.

Antibiot. et Chemother. (Basel), 1970, 16, 316.

70 - GERNEZ-RIEUX Ch., TACQUET A., VOISIN C., SAVINEL E., DEVULDER

B. et DUTHOIT A.

Traitement par la Rifampicine de la tuberculose pulmonaire de découverte récente.

Symposium LEPETIT - PELLEMBERG (10 mars 1969)

71 - GIULIANO V.

Impiego clinico della rifampicina in campo tubercolare.

G. Ital. Mal. Torace, 1969, 23, 2, suppl., 50.

72 - GRASSI C., CORNIA G., CIRIANNI C., GARIMOLDI M., GINESU F.,

MANDLER F., PERNA G., PRADELLA F.

Traitement de la tuberculose chronique par l'éthambutol et la prothionamide associée à la rifampicine ou la capréomycine.

Acta tuberc. pneumol. belg., 1969, 60, 450.

73 - GRUMBACH F. et RIST N.

Activité antituberculeuse expérimentale de la Rifampicine, dérivé de la rifamycine S. V.

Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1967, 31, 749.

74 - GRUMBACH F.

Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide.

Activité expérimentale chez la souris.

Rev. Tuberc. Pneumol. , 1969, 33bis, 53-58.

75 - GRUMBACH F.

La rifampicine dans les traitements associés, continus et intermittents de la tuberculose expérimentale de la souris.

Rev. Tuberc. Pneumol. , 1969, belg. , 60, 390.

76 - GRUMBACH F.

L'activité de la rifampicine sur la tuberculose expérimentale de la souris. Développement de la résistance à la rifampicine. Effets thérapeutiques des associations de différents médicaments à la rifampicine.

Antibiot. et Chemother. (Basel), 1970, 16, 352.

77 - GRUMBACH F., CANETTI, LE LIRZIN

Caractère durable de la stérilisation de la tuberculose expérimentale de la souris par l'association RIFAMPICINE isoniazide : épreuve de la cortisone.

Revue Tuberculose : 34, 3, 312-319, 1970.

78 - GYSELEN A., VERBIST L., SIMON-POUTHIER F., PRIGNOT , DE BRABANDERE R.

La Rifampicine dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire (Résultats préliminaires d'une étude coopérative).

Rev. Tuberc. et Pneum. (Symp. Rifadine), T 33bis, 1969, 133.

- 79 - GYSELEN A., PRIGNOT G., DE BRABANDERE R., VERBIST L.,
SIMON-POUTHIER F.

La rifampicine dans les reprises de traitement des cas de tuberculose pulmonaire à bacilles polyrésistants.

- 80 - GYSELEN A.

Rifampicin in retreatment and original treatment cases of pulmonary tuberculosis.

Antibiot. et Chemother. (Basel), 1970, 16, 424.

- 81 - HETRICK G., MUNOZ, RAS.

Traitement de 100 tuberculeux pulmonaires dont les bacilles résistent à la streptomycine, à l'INH et à l'éthionamide par une association de Rifampicine et d'Ethambutol.

Journal Méd. Maroc. 5, 12, 701-706, 1970.

- 82 - HOBBY G. L. et LENERT T. F.

The antimycobacterial activity of rifampicin.

Amer. Rev. resp. Dis., 1968, 97, 713-714.

- 83 - HUGUES F. C., MARCHE C., MARCHE J.

Effets hépatobiliaires de l'association INH Rifampicine.

Etude histologique chez le rat.

Thérapie 1969, 24, 899-906.

- 84 - KRAAN J. K., MULDER R. J., VAN DIJK B.

Controlled study on rifampicin in first treatment of fresh cases of pulmonary tuberculosis.

Acta Tuberc. pneumol. belg., 1969, 60, 557.

- 85 - KREIS B., HAZEMANN J. J., PRETET S.

La reprise du travail des tuberculeux dès les premiers mois du traitement. (Enquête sur 180 malades).

Rev. Tub. (Paris) T.32, 1968, p. 683.

86 - KREIS B. , ISRAEL L. , PRETET S.

Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association rifampicine-isoniazide-streptomycine et remise au travail dès le 45e jour.

Rev. Tub. (Paris) T. 33 1969, p. 1091.

87 - KREIS B. et BOUTONNET G.

Elévation des transaminases et ictères au cours du traitement par la rifampicine associée à l'isoniazide.

Rev. de Tuberc. et Pneumo. 1970, T. 34, n° 8, 1097-1106.

88 - LAMY P. , ANTHOINE D. , VAILLANT G. , MONNEAU J. P. , GEORGES J. C. , CAUBEL F. , LAMBERT H.

Etude préliminaire concernant l'action de la rifampicine dans le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques et des rechutes.

Intérêt de l'association rifampicine-Ethambutol.

(A propos de 28 observations)

Rev. Tuberc. (Paris), 1969, 33bis, 209.

89 - LAMY P. , ANTHOINE D. , VAILLANT G. , FROMENT J. , ZUCK P. , GROUSSIN P.

Bilan de trois ans d'utilisation de la Rifadine.

Ann. med. Nancy, Octobre 1971, 10, 1283-1289.

90 - LE CAM J. , CHARPIN J. , ROUTIER J. , LEBRUN J. , BOUTIN C. et GIRBAL J. P.

Etude clinique et thérapeutique de la Rifampicine. A propos de 246 tuberculeux traités en association thérapeutique.

Marseille Médical, 1970, 107, 774-781.

91 - LE MELLETIER J.

Médications et orientation nouvelles dans le traitement médical de la tuberculose.

Gaz. Méd. de France, Tome 77, 1970, 1307-1316.

- 92 - LEVI-VALENSI P., GIROULLE H., PLAQUET R., DUPAS J. L.,
ABRIC J., DANSE Melle E., et VONACHEN P.
Etudes des variations des transaminases avant tout traite-
ment et au cours du traitement de la tuberculose par la Rifam-
picine.
Rev. Tub. Pneumol., 1970, 34, 422-428.
- 93 - LEVY A., WEILL G., GUIGNON J. P., LECOQ H., FREISS J. M.
La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Journal de Médecine de Strasbourg, n° 3, mars 1970, 185-195.
- 94 - LUCCHESI M., PALLOTTA G., ROSSI P., SBAMPATO M.
L'azione terapeutica della rifampicina, derivato 3 -(4-metil-1-pipe-
razinil-imminometil)-rifamicina SV, nella tubercolosi polmonare.
Ann. Ist. Forlanini, 1967, 27, 199.
- 95 - LUCCHESI M., MANCINI P.
Antimycobacterial activity of rifampicin.
Antibiot. et Chemother. (Basel), 1970, 16, 431.
- 96 - MACQUET V.
L'association Rifampicine - Ethambutol dans le traitement de la
tuberculose pulmonaire chronique.
Rev. Tub. et Pneumol., 1969, 33 bis, 277-278.
- 97 - MACQUET V., LAFITTE P., ROGEAUX Y.
La Rifampicine. Etude de son activité anti tuberculeuse et de sa
tolérance hépatique chez 200 malades.
Lille Médical, 1972, 17, 5, 755-761.
- 98 - MAGGI, PASQUALUCCI, BALLOTTA et SENSI
Rifampicine : une nouvelle rifamycine active par voie orale.
Chimiothérapie, 1966, 11, 285, 292.

99 - MARTIN - LALANDE - JAUBERTIE.

Ethambutol, rifampicine : tuberculostatiques majeurs ?

Revue Tuberculose et Pneumologie, 33, 1, 95-111, 1969.

100 - MORERE, STAIN, HUBERT et Coll.

Critères anatomo-bactériologiques d'activité de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Revue Méd. normande 12, 3, 149-157, 1970.

101 - NEWMAN R. et Coll.

Rifampicin in initial treatment of pulmonary tuberculosis.

American review of Respiratory Diseases, 1971, 103, 461-476.

102 - NITTI V., CATENA E., NINNI A., DI FILIPPO A.

Indagini sperimentali sull'attività antimicobatterica della rifampicina.

Arch. Tisiol., 1966, 21, 867.

103 - NITTI V., DELLI VENERI F., MARRA A.

La Rifampicine dans le traitement des tuberculoses chroniques à bacilles résistants aux médications standard.

Acta. Tuberc. Pneumol. belg. 1969, 60, 455.

104 - OUDET P., BURGHARD G., VANDEVENNE A.

Les conditions nouvelles du traitement de la tuberculose.

Journal de Médecine de Strasbourg, 1ère année, n° 10, Octobre 1970, 599-604.

105 - OURY M., TUCHAIS E., VIALLET S., CHAUVET G.

Tuberculoses pulmonaires de 1ère atteinte traitées par l'association INH-Rifampicine et surveillées après l'arrêt du traitement.

Revue de Tuberc. et de Pneumo., 1971, T. 35, n°8, 819-828.

106 - PALLANZA R. , ARIOLI V. , FURESZ S. et BOLZONI G.

Rifampicin : A new Rifamycin II : laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations.
Arzneimitt. Forsch. , 1967, 17, 529-534.

107 - PARROT R. et AUGIER J.

Evolution bactériologique sous rifampicine de 25 malades à tuberculose chronique étendue, richement bacillifères, à bacilles polyrésistants.
Rev. Tuberc. et Pneumo. (Symp. Rifadine), T. 33 bis ; 1969, 253.

108 - PARROT R. , AUGIER J.

Evolution bactériologique constatée chez 406 tuberculeux pulmonaires traités par des associations diverses comprenant ou non la rifampicine ou l'INH.
Revue de la tuberculose 34, 5 , 709-713, 1970.

109 - PARROT R. , LAFONT R.

Incidence socio-économique de l'utilisation de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Gazette Médicale de France n° 35 du 19 Novembre 1971, 6326-6334.

110 - PECHERE J.C. , TANCREDE C.

Evolution des concentrations sériques et urinaires de la rifampicine au cours des traitements.
Path. et Biol. , 1969, 17, 155.

111 - PETIT, GUIBANT et Coll.

Notre expérience après un an d'utilisation de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Clermont Médical, 77, 177-193, 1969.

112 - PORVEN G. , et CANETTI G.

Les taux de Rifampicine dans le sérum humain.

Rev. Tub. et Pneumol. 1968, 32, 707.

113 - TACQUET A. , SAVINEL E. , DEVULDER B. , DUTHOIT A. (Lille et ROUBAIX).

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (note préliminaire).

Rev. Tuberc. et Pneum. T 33bis, 1969, 135.

114 - TRICOIRE J. , MERECAUX L.

La Rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans éthambutol associé

Rev. Tuberc. , (Paris), 1969, 33, 226.

115 - VIALLER J.

Résistance du bacille tuberculeux à la Rifampicine.

Cah. med. Lyon. 15 Octobre 1971, 47, 32, 3551-3556.

116 - VIDAL J. , MICHEL F. B. , LAVEIL G. , M'RABET M. H.

Notre expérience de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Journal de Médecine de Montpellier, Tome VII, n °2, fév. 1971.

117 - WEILL, LEVY, GUIGNON et Coll.

Négativation des formes fraîches de tuberculose pulmonaire par traitement classique et association d'antibiotiques comportant Rifampicine.

Revue de la Tuberculose, 33, 8, 1119-1125, 1969.

118 - ZAKARIAN et ROCHE A. D.

La place du RIMACTAN dans le traitement actuel de la tuberculose pulmonaire en milieu sanatorial.

Revue d'information du corps médical français. 7, n° 29-70.

